

Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft (myelomatose)

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Om Medicinrådets behandlingsvejledning:

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	22. januar 2020
Ikrafttrædelsesdato	22. januar 2020
Dokumentnummer	64704
Versionsnummer	1.2
Protokolgodkendelse	9. november 2017

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 23. januar 2020

Indhold

1	Forkortelser	4
2	Medicinrådets anbefalinger vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft.....	5
2.1	Fra evidens til anbefaling	9
3	Formål med gennemgang og vurdering af evidens for knoglemarvskræft	12
4	Knoglemarvskræft.....	12
4.1	Behandling af knoglemarvskræft	14
4.1.1	Nuværende dansk klinisk behandlingspraksis.....	14
4.2	Lægemidlerne.....	16
4.2.1	Lægemiddelkombinationer.....	17
5	Metoder	19
5.1	Kliniske spørgsmål.....	19
5.2	Effektmål.....	20
5.3	Litteratursøgning	21
5.4	Dataekstraktion.....	22
5.5	Statistisk analyse og klinisk vurdering.....	22
5.6	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering	24
6	Resultater.....	24
6.1	Udvælgelse af litteratur	24
6.2	Studie- og baselinekarakteristika	24
6.3	Resultater – analyser og klinisk vurdering.....	25
6.3.1	Resultater: primærbehandling – patienter der er kandidater til højdosiskemoterapi med stamcellestøtte	25
6.3.2	Resultater: primærbehandling – induktionsbehandling.....	26
6.3.3	Resultater: primærbehandling – konsoliderende behandling efter første HDT/STS	28
6.3.4	Resultater: primærbehandling – vedligeholdelsesbehandling efter HDT/STS	29
6.3.5	Resultater: primærbehandling til patienter der ikke er kandidater til HDT/STS	30
6.3.6	Resultater: første relapsbehandling til patienter som tidligere er behandlet med HDT/STS.....	38
6.3.7	Resultater: første relapsbehandling til patienter som ikke er lenalidomidrefraktære.....	39
6.3.8	Resultater: første relapsbehandling til patienter som er lenalidomidrefraktære.....	43
6.3.9	Resultater: anden relapsbehandling.....	46
6.3.10	Resultater: Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	48
6.4	Vurdering af evidensens kvalitet.....	50

6.4.1	Risk of bias (primær- og relapsbehandlinger)	51
6.4.2	Inkonsistens (primær- og relapsbehandlinger)	52
6.4.3	Indirekte evidens (primær- og relapsbehandlinger)	52
6.4.4	Unøjagtighed (primær- og relapsbehandlinger)	52
6.4.5	Andre overvejelser (publikationsbias).....	52
6.4.6	Indirekte evidens	52
6.5	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	53
7	Medicinrådets anbefaling	53
8	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	54
8.1	Ligestilling mellem elotuzumab + lenalidomid + dexamethason og carfilzomib + lenalidomid + dexamethason som relapsbehandling til ikkelenalidomidrefraktære som ikke kan behandles med daratumumab	54
8.2	Ligestilling mellem bortezomib + melphalan + prednisolon og lenalidomid + dexamethason til behandling af tidligere ubehandlede patienter som ikke er kandidater til HDT/STS	55
9	Referencer	57
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	62
11	Versionslog.....	63
12	Bilag	64
	Bilag 1: Skemaer over dosering af behandlinger	64
	Bilag 2: Søgeprotokol for databaserne (MEDLINE, Embase, CENTRAL)	68
	Bilag 3: Flowdiagram over udvælgelse af litteratur	73
	Bilag 4: Studie- og baselinekarakteristika.....	74
	Bilag 5: Resultater – data fra inkluderede studier	96
	Bilag 6: Analyseresultater - relative effektestimater fra netværksmetaanalyserne	110
	Bilag 7: Uønskede hændelser grad 3-4, rapporteret i inkluderede studier	114
	Bilag 8: Risk of bias i inkluderede studier	124
	Bilag 9: GRADE evidensprofiler	126

1 Forkortelser

BOR	Bortezomib
CAR	Carfilzomib
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CI	Konfidensinterval
CRAB	Forhøjet kalk i blodet, nyrepåvirkning, blodmangel og knogleforandringer
CY	Cyklofosamid
DARA	Daratumumab
DEX	Dexamethason
DOX	Doxorubicin
ELO	Elotuzumab
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	<i>European public assessment report</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
HDT/STS	Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte
HR	<i>Hazard ratio</i>
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IXA	Ixazomib
LDH	Laktatdehydrogenase
LEN	Lenalidomid
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
PANO	Panobinostat
PFS	<i>Progression free survival</i> (progressionsfri overlevelse)
POM	Pomalidomid
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
QLQ-C30	<i>Quality of life questionnaire</i>
RR	Relativ risiko
SPM	Sekundær primær malignitet
SUCRA	<i>Surface under the cumulative ranking curve</i> (SUCRA-værdien indikerer, hvilken behandling der rangerer højest ud af de behandlinger, der sammenlignes med)
THAL	Thalidomid
VGPR	<i>Very good partial response</i> (målt ved blod- og urinprøver)

2 Medicinrådets anbefalinger vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft

Medicinrådets anbefalinger vedrørende lægemidler til knoglemarvskræft er overordnet inddelt i behandlingstrin, afhængig af om de vedrører primærbehandling, første relapsbehandling eller anden relapsbehandling.

Primærbehandling er den behandling, der tilbydes til nydiagnosticerede behandlingskrævende patienter. Primærbehandling opdeles i behandling til patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS), og medicinsk behandling til patienter der *ikke* er kandidater til HDT/STS. Behandlingen til patienter, der er kandidater til HDT/STS, omfatter induktionsbehandling, mobiliserende kemoterapi og perifer stamcellehøst, HDT/STS, konsoliderende behandling og vedligeholdelsesbehandling.

Første relapsbehandling er behandlingsmuligheder til patienter, der tidligere har modtaget mindst én behandling. Første relapsbehandling omfatter to undergrupper: patienter der ikke er lenalidomidrefraktære, og patienter der er lenalidomidrefraktære.

Anden relapsbehandling omfatter behandlingsmuligheder til patienter, der tidligere har modtaget mindst to behandlinger.

Følgende generelle forhold gør sig gældende i forbindelse med valg af behandling:

- Behandlingsvalget foretages i samråd med patienten under hensyntagen til effekt af tidligere behandlinger, bivirkninger til tidligere behandlinger, performancestatus, komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder.
- Behandlingerne kan gives sekventielt, og behandlingsmulighederne bør være udtømte, før behandlinger på næste trin overvejes.
- Bliver en patient behandlingsrefraktær over for et lægemiddel givet i fuld dosering i en behandlingskombination, bør dette lægemiddel ikke bruges ved fremtidige behandlinger. Behandlingsrefraktæritet er defineret ved sygdomsprogression under behandling med fuld dosering eller inden for 60 dage efter behandlingsophør.

Betydning af kategorierne for anbefalinger

Anvend til xx % af populationen	Anbefalingen bruges, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne for en vis andel af den givne population. Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som, fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.
Overvej	Anbefalingen bruges, når fordelene ved lægemidlet er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved lægemidlet. Samtidig vurderes, om skadevirkningerne er få eller fraværende. Bruges også når det vurderes, at patienterne har forskellige præferencer.
Anvend ikke rutinemæssigt	Anbefalingen bruges, når ulemperne ved lægemidlet vurderes at være større end fordelene, men hvor det ikke er underbygget af stærk evidens. Anbefaling bruges også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre. Bruges også, når det vurderes, at patienterne har forskellige præferencer.
Anvend ikke	Anbefalingen bruges, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved behandling med lægemidlet er klart større end fordelene. Bruges også når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nytteløs.

Baseret på den gennemgåede evidens samt fagudvalgets kliniske vurdering anbefaler Medicinrådet følgende behandlinger:

Anbefalinger – primærbehandling

Patienter der er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte	
Anbefaling	Behandling*
Anvend	Induktionsbehandling (bortezomib + lenalidomid + dexamethason eller bortezomib + cyklofosamid + dexamethason) [~] + Mobiliserende kemoterapi (cyklofosamid) og perifer stamcellehøst + Højdosis kemoterapi (melphalan) med stamcellestøtte (HDT/STS) Vedligeholdelsesbehandling efter HDT/STS (lenalidomid)
Overvej	Konsoliderende behandling (gentagelse af HDT/STS, bortezomib + lenalidomid + dexamethason eller lenalidomid + dexamethason) [~]
Anvend ikke rutinemæssigt	Induktionsbehandling (bortezomib + thalidomid + dexamethason) Konsoliderende behandling (bortezomib + thalidomid + dexamethason, bortezomib + thalidomid, bortezomib)
Anvend ikke	

*Skema over dosering og administration af anbefalede behandlinger findes i bilag 1.

[~]Kombinationerne er ikke godkendt af EMA til indikationen.

Patienter der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi	
Anbefaling	Behandling*
Anvend til 60 % af populationen [^]	Bortezomib + lenalidomid + dexamethason
Overvej <i>Her er behandlingerne ligestillede</i>	Lenalidomid + dexamethason Bortezomib + melphalan + prednison
Anvend ikke rutinemæssigt	Bortezomib + dexamethason Lenalidomid + dexamethason kontinuerligt Melphalan + prednison + lenalidomid Melphalan + prednison + lenalidomid kontinuerligt Melphalan + prednison
Anvend ikke	Melphalan + vincristin + doxorubicin + dexamethason Bortezomib + melphalan + prednison + thalidomid kontinuerligt Melphalan + prednison + thalidomid Melphalan + prednison + thalidomid kontinuerligt

*Skema over dosering og administration af anbefalede behandlinger findes i bilag 1.

[^]Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som, fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

Anbefalinger – første relapsbehandling

De medicinske behandlinger kan anvendes sekventielt, og alle behandlingsmuligheder bør være udtømt, før man overvejer behandlinger under 'anden relapsbehandling'. Dette under hensyntagen til det generelle princip, at bliver en patient behandlingsrefraktær over for et lægemiddel givet i fuld dosering i en behandlingskombination, bør dette lægemiddel ikke bruges ved fremtidige behandlinger.

Patienter der ikke er lenalidomidrefraktære	
Anbefaling	Behandling*
Anvend til 80 % af populationen [^]	Daratumumab + lenalidomid + dexamethason
Anvend hvor daratumumab er kontraindiceret <i>Her er behandlingerne ligestillede</i>	Elotuzumab + lenalidomid + dexamethason Carfilzomib + lenalidomid + dexamethason
Overvej	Ixazomib + lenalidomid + dexamethason Daratumumab + bortezomib + dexamethason Pomalidomid + bortezomib + dexamethason [#] Carfilzomib + dexamethason
Anvend ikke rutinemæssigt	Lenalidomid + dexamethason
Anvend ikke	

*Skema over dosering og administration af behandlinger findes i bilag 1.

[^]Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som, fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

[#]Pomalidomid i kombination med bortezomib + dexamethason har EMA-indikationen "patienter med knoglemarvskræft som har modtaget mindst én tidligere behandling, inklusive lenalidomid". Kombinationsbehandlingen er ikke vurderet i behandlingsvejledningen. Evidensen er gennemgået i forbindelse med vurderingen i Medicinrådets proces for vurdering af nye lægemidler. Vurderingsrapporten findes som bilag i "Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedr. pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason som mulig standardbehandling til patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget mindst én tidligere behandling, inklusive lenalidomid" (se Medicinrådets hjemmeside). I en kommende opdatering af behandlingsvejledningen vil der blive taget stilling til, hvorvidt behandlingsalternativerne er ligestillede.

Patienter der er lenalidomidrefraktære	
Anbefaling	Behandling*
Anvend til 70 % af populationen [^]	Daratumumab + bortezomib + dexamethason
Overvej	Pomalidomid + bortezomib + dexamethason [#] Carfilzomib + dexamethason
Anvend ikke rutinemæssigt	Bortezomib + dexamethason
Anvend ikke	

*Skema over dosering og administration af behandlinger findes i bilag 1.

[^]Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som, fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

[#]Pomalidomid i kombination med bortezomib + dexamethason har EMA-indikationen "patienter med knoglemarvskræft som har modtaget mindst én tidligere behandling, inklusive lenalidomid". Kombinationsbehandlingen er ikke vurderet i behandlingsvejledningen. Evidensen er gennemgået i forbindelse med vurderingen i Medicinrådets proces for vurdering af nye lægemidler. Vurderingsrapporten findes som bilag i "Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedr. pomalidomid i kombination med bortezomib og dexamethason som mulig standardbehandling til patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget mindst én tidligere behandling, inklusive lenalidomid" (se Medicinrådets hjemmeside). I en kommende opdatering af behandlingsvejledningen vil der blive taget stilling til, hvorvidt behandlingsalternativerne er ligestillede.

Anbefalinger – anden relapsbehandling

Behandlingsmulighederne i første relapsbehandling bør være udtømt, før man overvejer behandlingerne under 'anden relapsbehandling'. Behandlingerne kan anvendes sekventielt. Dette under hensyntagen til det generelle princip, at bliver en patient behandlingsrefraktær over for et lægemiddel givet i fuld dosering i en behandlingskombination, bør dette lægemiddel ikke bruges ved fremtidige behandlinger.

Anbefaling	Behandling*
Anvend	
Overvej <i>Ingen af behandlingerne er ligestillede, men behandlingerne kan overvejes under hensyn til toksicitet, komorbiditet, tidligere behandlinger og patientpræferencer, herunder påvirkning af livskvalitet</i>	Pomalidomid + dexamethason Daratumumab Pomalidomid + cyklofosfamid + dexamethason
Anvend ikke rutinemæssigt	Thalidomid + dexamethason
Anvend ikke	Panobinostat + bortezomib + dexamethason~ Bortezomib + pegyleret liposomal doxorubicin Bortezomib + dexamethason + pegyleret liposomal doxorubicin

*Skema over dosering og administration af behandlinger findes i bilag 1.

~Kombinationen er ikke godkendt af KRIS til indikationen.

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for fagudvalgets overvejelser vedrørende behandling af knoglemarvskræft.

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Fagudvalget har i vurderingen taget udgangspunkt i den foreliggende evidens, kliniske erfaringer samt hensynet til patientens individuelle forhold. Der er lagt vægt på balancen mellem effekt og bivirkninger ved behandlingsmulighederne samt hensynet til at bevare fremtidige behandlingsmuligheder i tilfælde af refraktæritet.</p>
Primærbehandling	<p><i>Nydiagnosticerede patienter:</i></p> <p>Alle nydiagnosticerede patienter bør tilbydes højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS), hvis de vurderes at være kandidater til det på baggrund af alder, komorbiditeter og funktionsniveau. Patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, tilbydes anden medicinsk behandling.</p> <p><i>Patienter der er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte:</i></p> <p>Som induktionsbehandling kan anvendes BorLenDex eller BorCyDex. BorThalDex bør ikke anvendes rutinemæssigt på grund af bivirkninger.</p> <p>Konsoliderende behandling kan overvejes ved insufficient respons på første HDT/STS eller til patienter med højrisiko sygdom. Mulige konsoliderende behandlinger er gentagelse af HDT/STS eller medicinsk behandling (BorLenDex, LenDex). BorThalDex, BorThal og bortezomib alene bør ikke anvendes.</p> <p>Vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid efter HDT/STS bør tilbydes patienter der har fået HDT/STS.</p> <p><i>Patienter der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte:</i></p> <p>Den bedste effekt opnås med kombinationsbehandlingen BorLenDex. Denne behandling vil være en mulighed for de fleste patienter, mens den bedste behandling for andre patienter vil være enten LenDex eller BorMelPred. Hos patienter, der har neuropatigener, bør der ikke vælges bortezomibholdige behandlinger.</p>

Første relapsbehandling	<p><i>Patienter der tidligere har fået HDT/STS:</i></p> <p>Patienter, der får relaps mere end 18 måneder efter første HDT/STS, kan tilbydes endnu en HDT/STS, såfremt vedkommende er kandidat til det.</p> <p><i>Patienter der har modtaget mindst én behandling og IKKE er lenalidomidrefraktære:</i></p> <p>Ud fra den tilgængelige evidens kan der ikke påvises en forskel i overlevelse mellem DaraLenDex, EloLenDex og CarLenDex. DaraLenDex har signifikant bedre progressionsfri overlevelse end de øvrige behandlinger. Behandling med DaraLenDex medfører desuden færre hjerte-kar-bivirkninger og kræver færre fremmøder for patienterne end de to andre behandlingskombinationer. Derfor bør DaraLenDex være førstevalg, med mindre komorbiditet, refraktæritet eller tidligere oplevede svære bivirkninger taler imod det. Daratumumab bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat lungefunktion.</p> <p>Som andetvalg kan EloLenDex og CarLenDex ligestilles med hensyn til effekt og bivirkninger. EloLenDex er dog at foretrække, da denne behandling ikke udelukker efterfølgende behandlingsmuligheder med carfilzomib, hvilket giver bedre behandlingsmuligheder efterfølgende.</p> <p>DaraLenDex bør også vælges frem for DaraBorDex, idet risikoen for progression ud fra den tilgængelige evidens vurderes at være lavere ved DaraLenDex. Øvrige behandlingsmuligheder, som kan overvejes, er IxaLenDex, DaraBorDex og CarDex.</p> <p>LenDex bør ikke anvendes rutinemæssigt.</p> <p><i>Patienter der har modtaget mindst én tidligere behandling og er lenalidomidrefraktære:</i></p> <p>Effekten af DaraBorDex og CarDex er sammenlignelig, og bivirkningsprofilerne er ikke væsentlig forskellige. DaraBorDex er fordelagtig, da denne behandling ikke udelukker efterfølgende behandlingsmuligheder med proteasomhæmmere, hvilket giver bedre behandlingsmuligheder efterfølgende. Desuden kræver DaraBorDex færre fremmøder for patienterne, og ved flere af fremmøderne er administrationen mindre tidskrævende, da det er subkutant fremfor intravenøst. Derfor bør DaraBorDex være førstevalg, med mindre komorbiditet, refraktæritet eller tidligere oplevede svære bivirkninger taler imod det. Daratumumab bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat lungefunktion.</p> <p>CarDex kan anvendes, såfremt DaraBorDex ikke kan anvendes eller ved progression på DaraBorDex.</p> <p>BorDex bør ikke anvendes rutinemæssigt.</p>
--------------------------------	---

Anden relapsbehandling	<p>Patienter der har modtaget mindst to tidligere behandlinger:</p> <p>Der er lagt vægt på balancen mellem effekt og bivirkninger ved behandlingsmulighederne og i særlig grad patientens almene tilstand, herunder komorbiditet, refraktæritet, bivirkninger og patientens præferencer for behandling. For patienter, der i forvejen har modtaget mindst to behandlinger, kan administrationsvejen være afgørende, idet der er stor forskel på belastningen for patienten ved intravenøs behandling i forhold til et peroralt regime. Således er individuelle faktorer afgørende for valg af behandling.</p>
Andre overvejelser	<p>Udover evidens fra kliniske studier baseres anbefalingerne desuden på fagudvalgets kliniske erfaringer med behandlingsalternativernes effekt, bivirkninger samt patientværdier og præferencer.</p>
Patientværdier og -præferencer	<p>I fagudvalgets vurderinger er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Da knoglemarvskræft er en uheldelig og livsforkortende sygdom, vil mange patienter være villige til at udholde betydelige bivirkninger og risici for at opnå en effekt. Nogle patienter vil dog fravælge en potentielt effektiv behandling for at undgå visse bivirkninger. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten. Valg og fravalg af behandlingsmuligheder vil derfor altid foregå i en dialog mellem patient og læge og tage udgangspunkt i den enkelte patients forhold, herunder patientens præferencer.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Der er fundet evidens i form af kliniske studier for effektmålene 'samlet overlevelse', 'progressionsfri overlevelse', 'behandlingsophør grundet uønskede hændelser' og for nogle behandlingsmuligheder 'livskvalitet'. Desuden er effektmål for 'respons' inddraget for primær behandling til patienter, der er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.</p> <p><i>Primær behandling (patienter der er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte):</i> Evidensgrundlaget udgøres samlet af 22 studier. Evidensens kvalitet er vurderet at være lav.</p> <p><i>Primær behandling (patienter der IKKE er kandidater til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte):</i> Evidensgrundlaget udgøres af 16 studier. Evidensens kvalitet er vurderet at være lav.</p> <p><i>Relapsbehandling (patienter der har modtaget mindst én behandling og IKKE er lenalidomidrefraktære):</i> Evidensgrundlaget udgøres af fire studier. Evidensens kvalitet er vurderet at være lav.</p> <p><i>Relapsbehandling (patienter der har modtaget mindst én behandling og er lenalidomidrefraktære):</i> Evidensgrundlaget udgøres af to studier. Evidensens kvalitet er vurderet at være lav.</p> <p><i>Relapsbehandling (patienter der har modtaget mindst to tidligere behandlinger):</i> Evidensgrundlaget udgøres af syv studier. Evidensens kvalitet er vurderet at være meget lav.</p>

Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de behandlinger, som er ligestillede, undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidedesammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Der er ikke taget stilling til ressourceforbrug ved anvendelse af de behandlingskombinationer, der ikke er ligestillede. For disse behandlingskombinationer vil der ikke blive udarbejdet et klinisk sammenligningsgrundlag.</p>
--	---

3 Formål med gennemgang og vurdering af evidens for knoglemarvskræft

I de senere år er en række nye lægemidler i forskellige kombinationer blevet godkendt til behandling af knoglemarvskræft. Derfor har Medicinrådet fundet det relevant at undersøge, hvorledes både nye og ældre behandlingsalternativer bør anvendes i aktuel dansk klinisk praksis. Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft er på baggrund af en systematisk litteraturgennemgang at vurdere, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter med knoglemarvskræft. Medicinrådet undersøger, om to eller flere lægemidler vil kunne ligestilles til en given patientpopulation indenfor de definerede kliniske spørgsmål. Desuden skal behandlingsvejledningen angive fælles regionale retningslinjer for lægemiddelvalg til behandling af knoglemarvskræft med henblik på at øge ensartetheden i anvendelsen af lægemidlerne og dermed sikre ens behandlingstilbud for patienter.

4 Knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft er en uhelbredelig, men behandlingsfølsom hæmatologisk kræftsygdom, som skyldes, at en undertype af hvide blodlegemer i knoglemarven ændrer karakter og herved bliver ondartede. Patienten kan på grund af nedsat funktion af knoglemarven opleve symptomer på svækket immunforsvar som infektioner og på blodmangel, for eksempel træthed og åndenød. Ændringerne i knoglemarven fremmer aktiviteten af celler, som nedbryder knoglerne (osteoklaster) og reducerer aktiviteten af celler, som opbygger knoglevæv (osteoblaster). Derfor nedbrydes knoglerne, og patienten får øget risiko for knoglebrud, oplever knoglesmerter og får forhøjet kalk i blodet (hyperkalcæmi) [1]. Hos størstedelen af patienter med knoglemarvskræft kan der påvises et protein i blod og urin, som kaldes M-komponent, eller der kan påvises dele af dette protein (lette kæder). Hos nogle patienter vil M-komponenten give anledning til nyreskader eller egentligt nyresvigt [1]. Målinger af dette protein bruges til at diagnosticere patienterne og til at følge sygdommens udvikling.

Cytogenetik og risikoprofil

Hos patienter med knoglemarvskræft findes mange forskellige typer af kromosomforandringer (cytogenetiske afvigelse), som har betydning for, hvordan sygdommen kommer til udtryk, og hvordan lægemidlerne virker. Cytogenetikken er dermed også en af forklaringerne på den meget varierende prognose ved knoglemarvskræft, idet nogle afvigelse giver en højere risiko for

sygdomsforværring og manglende effekt af visse lægemidler. På baggrund heraf inddeles i højrisiko og standardrisiko i forhold til prognose. Valg af behandling bør derfor også foretages under hensyn til den enkelte patients cytogenetiske risikoprofil [2,3,4].

Udover den cytogenetiske risikoprofil inddrages følgende faktorer i den prognostiske vurdering: det Internationale Prognostiske Staging System (ISS) og laktatdehydrogenase (LDH). Alle faktorerne bør inddrages i en kombination for at vurdere, om patienten har en højrisikoprofil. I Danmark har risikoprofilen betydning i forhold til prognostisering og ved deltagelse i forskning, men anvendes ikke rutinemæssigt ved behandlingsvalg. Dette forventes at ændre sig i fremtiden.

Forekomst og nye tilfælde af knoglemarvskræft

Knoglemarvskræft er den næsthyppest hyppigste hæmatologiske kræftsygdom i Danmark, hvor i alt ca. 1.800 patienter estimeres at leve med sygdommen. Der diagnosticeres ca. 450 nye patienter om året i Danmark, og medianalder ved diagnose er ca. 71 år. Ved diagnosetidspunktet har 20 % af patienterne asymptomatisk knoglemarvskræft, der ikke kræver behandling, såkaldt *smoldering myelomatose*. Ca. 360 patienter diagnosticeres således årligt med behandlingskrævende sygdom. Risikoen for at få knoglemarvskræft stiger med alderen og forekommer lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder [1].

Andelen af patienter med knoglemarvskræft er stigende på grund af befolkningens stigende mellevealder samt forbedrede behandlingsmuligheder gennem de seneste to årtier. Prognosen er forbedret efter indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS) i begyndelsen af 1990'erne, den efterfølgende introduktion af behandling med thalidomid, bortezomib og lenalidomid samt en forbedret understøttende behandling i form af knoglestyrkende lægemidler. De senere år er en række nye lægemidler kommet på markedet: elotuzumab, ixazomib, carfilzomib, pomalidomid og daratumumab.

I dag er halvdelen af de patienter, der behandles med HDT/STS, fortsat i live efter ca. 7 år (den mediane overlevelse). Den mediane overlevelse for de patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, er 3 år. Den mediane overlevelse for hele gruppen er 5 år. Den mediane overlevelse i baggrundsbefolkningen er for 60-årige ca. 24 år og for 70-årige ca. 16 år, baseret på beregninger af estimater fra Danmarks Statistik, www.dst.dk.

Diagnose

Knoglemarvskræft diagnosticeres på baggrund af fund ved knoglemarvsundersøgelse, billeddiagnostiske undersøgelser, vævsbiopsi fra eventuel tumor samt undersøgelse for M-komponent eller frie lette kæder i blod og urin. De diagnostiske kriterier, som anvendes i Danmark, er anbefalet af International Myeloma Working Group (IMWG) [5].

Beslutningen om, hvorvidt sygdommen skal behandles, træffes på baggrund af symptomer på skadelig organpåvirkning, dvs. hyperkalcæmi, nyrepåvirkning, blodmangel og knogleforandringer (de af IMWG definerede CRAB-kriterier) [1]. En undergruppe af patienterne med *smoldering myelomatose* vil have tegn på øget risiko for hurtig sygdomsudvikling til behandlingskrævende knoglemarvskræft. I disse tilfælde overvejes at påbegynde behandling [1].

4.1 Behandling af knoglemarvskræft

Behandlingen af knoglemarvskræft varetages på de hæmatologiske afdelinger. Den medicinske behandling består ofte af flere lægemidler i kombination, da kræftcellerne derved angribes på flere måder, og effekten er generelt større end ved behandling med et enkelt lægemiddel [6]. I visse tilfælde af for eksempel truende knoglebrud eller tværsnitssyndrom suppleres den medicinske behandling med stråleterapi og eventuelt operation. Selvom sygdommen er uhelbredelig, opnås symptom- og behandlingsfrie perioder hos mange patienter. Målet med behandlingen er at opnå længst mulig overlevelse med færrest mulige bivirkninger, længerevarende behandlingsfrie perioder og bedst mulig livskvalitet.

Refraktæritet og relaps

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

4.1.1 Nuværende dansk klinisk behandlingspraksis

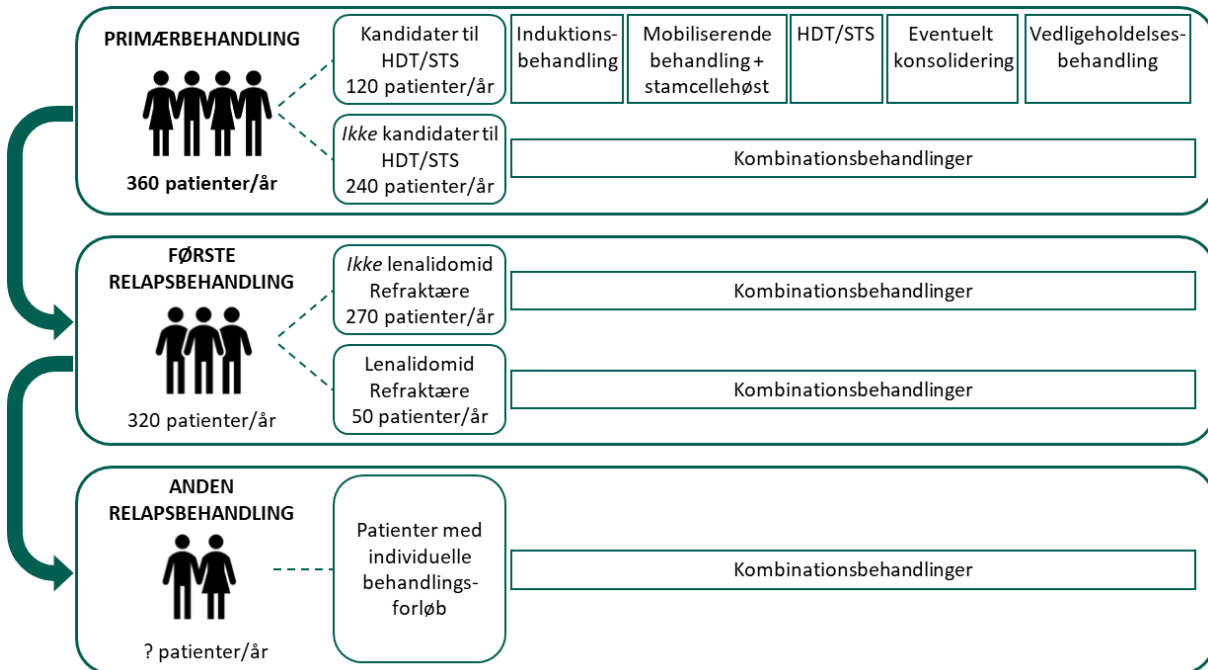
Behandlinger indenfor knoglemarvskræft kan inddeles efter indikationer i: nydiagnosticerede (primær behandling), relapsbehandling efter mindst én tidligere behandling (første relapsbehandling) og relapsbehandling efter mindst to tidligere behandlinger (anden relapsbehandling) som vist i figur 1. Behandlingerne kan gives sekventielt inden for hvert behandlingstrin, og behandlingsmulighederne på hvert behandlingstrin bør være udtømt, før man går videre til næste trin. Igennem behandlingsvejledningen anvendes elementerne fra figur 1 som en grafisk indikation af, hvilket klinisk spørgsmål der beskrives.

Primærbehandling

Nydiagnosticerede patienter kan overordnet inddeles i to patientgrupper, efter hvorvidt de er kandidater til HDT/STS eller ej. Dette afgøres på baggrund af almentilstand og komorbiditet (om patienten har andre sygdomme). Patienter med knoglemarvskræft, som er yngre end 65-70 år og uden betydende komorbiditet, behandles med HDT/STS, såfremt de ønsker det. Denne behandling er internationalt anerkendt som det bedste valg uden ligeværdige alternativer [8-10].

Patienter, der er kandidater til HDT/STS, får indledningsvist en induktionsbehandling, bestående af 4 behandlinger med kemoterapi med det formål at reducere sygdomsbyrden [11]. Derefter gives en medicinsk behandling (cyklofosfamid og G-CSF), som får stamceller fra knoglemarven til at løsne sig og gå over i blodbanen, hvorfra man høster dem (stamcellepriming og perifer stamcellehøst), efterfulgt af en højdosis kemoterapi (melphalan) og en tilbagegivelse af de høstede stamceller (HDT/STS). Omkring 2-3 måneder efter HDT/STS-behandling vurderes det, om responset har

været tilfredsstillende, og om der er behov for efterbehandling (konsoliderende behandling). Det kan være aktuelt hos patienter med højrisiko cytogenetik eller utilstrækkeligt respons (minimum 'meget godt partielt respons', VGPR). Den konsoliderende behandling kan være en ny HDT/STS (tandem transplantation) eller en tidsbegrænset medicinsk behandling (se tabel 1).



Figur 1. Oversigt over behandlingstrin for knoglemarvskræft: primær behandling, relapsbehandling efter mindst én tidligere behandling (første relapsbehandling) og relapsbehandling efter mindst to tidligere behandlinger (anden relapsbehandling). Varigheden af behandlingerne er individuelt varierende. For patienter, der er kandidater til HDT/STS, varer behandlingen samlet ca. 6 mdr., herefter enten vedligeholdelsesbehandling eller en behandlingsfri periode frem til relaps. For relapsbehandlingerne er behandlingen typisk til progression. Behandlingsvarighederne fremgår af bilag 1.

Gruppen af patienter, der modtager HDT/STS, udgør årligt ca. 120 patienter. Halvdelen af disse patienter lever efterfølgende i 32 måneder uden forværring af sygdommen (median progressionsfri overlevelse). For ca. 20 % af patienterne er der fortsat ingen sygdomsprogression efter 6 år (langvarig remission) [12].

Patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som ikke er kandidater til HDT/STS, tilbydes andre medicinske kombinationsbehandlinger [11]. Denne patientgruppe udgør ca. 240 patienter årligt. Samlet set har disse patienter en median progressionsfri overlevelse på ca. 18 måneder [12].

Første relapsbehandling

Hvis der går mindst 18 måneder, før der er sygdomsprogression, kan HDT/STS gentages. Der skal i så fald igangsættes fornyet induktionsbehandling. For patienter, der har fået relaps første gang, er der andre medicinske behandlingsmuligheder. Behandlingsvalget foretages i samråd mellem læge og patient under hensyntagen til effekt af tidligere behandling, bivirkninger til tidligere behandlinger, performancestatus, komorbiditet og patientpræferencer, herunder antallet af behandlingsfremmøder.

Der tages også hensyn til eventuel refraktæritet overfor lægemidler, der har indgået i tidligere behandlinger. Især lægemidlerne bortezomib og lenalidomid indgår i mange kombinationsbehandlinger, og særligt lenalidomid kan være udelukket til relapsbehandling, fordi det indgår i mange behandlingskombinationer, hvor det skal tages indtil progression.

På baggrund af refraktæritet overfor lenalidomid kan relapsbehandlingen opdeles i to grupper, alt efter om de er lenalidomidrefraktære (ca. 50 patienter årligt) eller ej (ca. 270 patienter årligt).

Anden relapsbehandling

Patienter, der har fået relaps efter at have modtaget mindst to tidligere behandlinger, har andre behandlingsmuligheder. Herunder også behandlinger som er godkendt til patienter, der har fået mindst én tidligere behandling, men som, fagudvalget vurderer, bør anvendes senere grundet svære bivirkninger. Behandlingsvalget foretages i tæt samråd mellem læge og patient, og der tages hensyn til refraktæritet.

4.2 Lægemidlerne

Ved at kombinere flere lægemidler angribes kræftcellerne på flere måder, og effekten er generelt større end ved behandling med et enkelt lægemiddel [6]. Knoglemarvskræft behandles oftest med en kombination af lægemidler, hvis virkningsmekanisme er rettet mod forskellige processer, der har betydning for cellens regulering af celledeling og celledød. De aktive indholdsstoffer i de forskellige lægemiddelklasser er beskrevet nedenfor.

Proteasomhæmmere hæmmer proteasomer, som er en gruppe proteiner, der nedbryder affaldsprodukter i cellerne. De er med til at regulere cellernes vækst og er vigtige for kræftcellernes deling. Når disse proteiner hæmmes, medfører det delingsstop og celledød. Bortezomib, carfilzomib og ixazomib tilhører denne klasse [13].

Alkylerende midler danner ødelæggende bindinger til cellens makromolekyler, blandt andet DNA. Herved forhindres celledeling. Melphalan og cyklofosamid tilhører denne klasse [13].

Antistoffer binder til proteiner på kræftcellerne og forårsager celledød. Daratumumab er et antistof mod CD38, som er udtrykt på normale og maligne leukocytter. Elotuzumab er et antistof mod CD319 (SLAMF7), som er udtrykt på normale og maligne plasmaceller [13].

Immunmodulerende stoffer hæmmer proteinet cereblons funktion. Proteinet findes i knoglemarvens celler og er involveret i blandt andet cellens stofskifte, signalering og i dannelsen af nye blodkar. Behandling med immunmodulerende stoffer hæmmer derfor både kræftcellernes deling og deres forsyning af næringsstoffer fra blodet. Thalidomid, lenalidomid og pomalidomid tilhører denne klasse [13].

Histondeacetylasehæmmere hæmmer en kemisk forandring af proteiner, der binder til cellernes DNA. Det betyder, at DNA'et ikke kan kopieres, og derved forhindres cellens deling. Ophobning af proteiner i cellen medfører desuden celledød. Panobinostat tilhører denne gruppe [13].

Immunsuppressive stoffer som binyrebarkhormoner og analoger har i høje doser celledræbende effekt på knoglemarvskræftceller. Dexamethason og prednison tilhører denne gruppe [13].

Topoisomeraseenzymhæmmere hæmmer enzymer, der er vigtige for DNA-molekylernes struktur. Hvis DNA'et ikke er foldet rigtigt, medfører det DNA-skade og derved celledød. Doxorubicin tilhører denne gruppe [13].

4.2.1 Lægemiddelkombinationer

Lægemidlerne til behandling af knoglemarvskræft anvendes oftest i kombinationer for at opnå en bedre effekt. De behandlingskombinationer, fagudvalget har fundet relevante at undersøge i denne behandlingsvejledning, er beskrevet nedenfor. Tabel 1 giver en oversigt over, hvilke lægemidler der indgår i behandlingskombinationerne til hvert behandlingstrin og tilhørende undergrupper. Dosering følger Dansk Myelomatose Studiegruppens retningslinje 2017 for behandling af knoglemarvskræft [1]. I bilag 1 findes en oversigt over, hvorledes lægemidlerne doseres i klinisk praksis.

Primærbehandling

Lægemiddelkombinationerne omfatter behandlinger, der aktuelt anvendes som primærbehandling i dansk klinisk praksis og er godkendt af EMA til indikationen samt behandlinger, der af fagudvalget skønnes at have et potentiale for at kunne anvendes til indikationen – enten på baggrund af tidligere anvendelse eller på baggrund af studiedata fra randomiserede kliniske studier. Fagudvalget har valgt at inddrage behandlingskombinationer, der ikke er angivet i protokollen for at give en mere fyldestgørende vurdering af behandlingsmulighederne i forhold til hinanden.

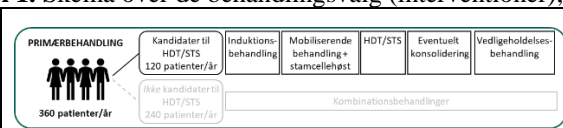
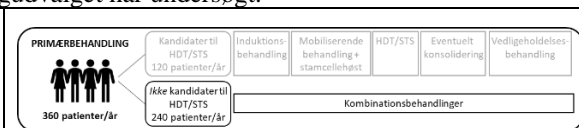



Første relapsbehandling

De nyeste lægemidler findes i behandlingskombinationer, der anvendes som første og anden relapsbehandling. Det er her, de største ændringer er sket de seneste år i forhold til, hvilke lægemidler der er til rådighed og anvendes. De patienter, der ikke er refraktære overfor lenalidomid, har flere behandlingsmuligheder end patienter, der er refraktære overfor lenalidomid, som kun har den delmængde af behandlingsmuligheder, der ikke indeholder lenalidomid til deres rådighed. Alle lægemidlerne til første relapsbehandling er godkendt til den indikation, hvorunder de er angivet i tabellen.

Anden relapsbehandling

Behandlingsmulighederne til anden relapsbehandling omfatter både de nyeste lægemidler og lægemidler af ældre dato, der af forskellige årsager kan overvejes. Fagudvalget har valgt at inkludere lægemiddelkombinationer, som oprindeligt blev godkendt i en tidligere linje, og som derfor ikke er godkendt til den angivne indikation – de er angivet i tabellen med en stjerne.

Tabel 1. Skema over de behandlingsvalg (interventioner), fagudvalget har undersøgt.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Primær behandling</p>	 <p>Induktionsbehandling Behandlingsvalg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bortezomib + cyklofosamid + dexamethason* Bortezomib + lenalidomid + dexamethason* Bortezomib + thalidomid + dexamethason <p>Mobiliserende kemoterapi og perifer stamcellehøst Behandlingsvalg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cyklofosamid <p>Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS) Behandlingsvalg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Melphalan <p>Evt. konsoliderende behandling[^] Behandlingsvalg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gentage HDT/STS Bortezomib + thalidomid + dexamethason Bortezomib + lenalidomid + dexamethason Lenalidomid + dexamethason Bortezomib + thalidomid Bortezomib <p>Vedligeholdelsesbehandling Behandlingsvalg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lenalidomid indtil progression 	 <p>Behandlingsvalg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bortezomib + melphalan + prednison (+/- bortezomib og prednison/thalidomid til progression) Lenalidomid + dexamethason Lenalidomid + dexamethason til progression Bortezomib + lenalidomid + dexamethason* Melphalan + prednison + lenalidomid[~] Melphalan + prednison[~] Bortezomib + thalidomid + dexamethason[~] Melphalan + prednison + thalidomid[~] Daratumumab + bortezomib + melphalan + prednison OG daratumumab til progression Bortezomib + prednison + thalidomid (+/- bortezomib og prednison/thalidomid til progression) Bortezomib + melphalan + prednison + thalidomid OG bortezomib + thalidomid til progression Melphalan + prednison + lenalidomid OG lenalidomid til progression
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Første relapsbehandling</p>	 <p>Behandlingsvalg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Daratumumab + bortezomib + dexamethason Bortezomib + dexamethason Carfilzomib + dexamethason 	 <p>Behandlingsvalg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Daratumumab + lenalidomid + dexamethason Daratumumab + bortezomib + dexamethason Elotuzumab + lenalidomid + dexamethason Ixazomib + lenalidomid + dexamethason Lenalidomid + dexamethason Carfilzomib + lenalidomid + dexamethason Carfilzomib + dexamethason Bortezomib + dexamethason
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Anden relapsbehandling</p>	 <p>Behandlingsvalg:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pomalidomid + dexamethason Panobinostat + bortezomib + dexamethason Daratumumab Pomalidomid + cyklofosamid + dexamethason*[~] <p>Behandlingsvalg, der er godkendt som første relapsbehandling, men som, fagudvalget vurderer, først bør anvendes senere, grundet deres toksikologiske profil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Thalidomid + dexamethason* Bortezomib + pegyleret liposomal doxorubicin Bortezomib + dexamethason + pegyleret liposomal doxorubicin* 	

*Lægemiddelkombination der ikke er godkendt til den pågældende indikation.

[^]Konsoliderende behandling omfatter lægemidler, der er godkendt af EMA, men findes i kombination ikke som indikation ved EMA.

[~]Behandlingsmulighederne er tilføjet efter godkendelse af protokollen.

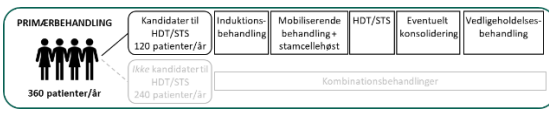
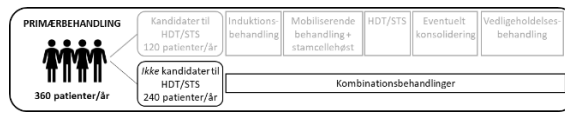
5 Metoder

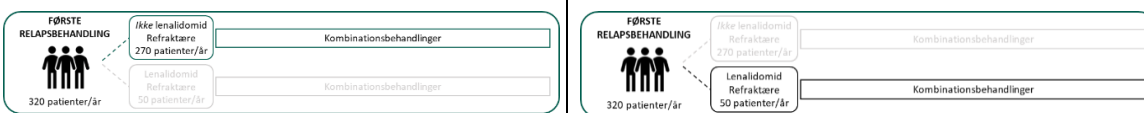
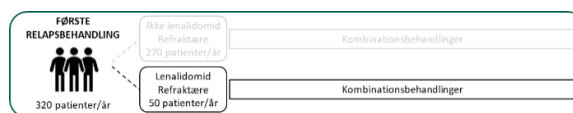

Denne behandlingsvejledning er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Rådet den 9. november 2017.

5.1 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål har til formål at undersøge, hvilke behandlinger der bør vælges til specifikke patientgrupper indenfor hvert behandlingstrin. De kliniske spørgsmål og den tilhørende beskrivelse af populationerne fremgår af tabel 2. Baggrunden for de enkelte kliniske spørgsmål fremgår af protokollen. Nogle af behandlingsmulighederne er tilføjet efter godkendelse af protokollen for at give en mere fyldestgørende vurdering af behandlingsmulighederne i forhold til hinanden. For spørgsmål 5.1.3 angående valg af vedligeholdelsesbehandling er komparator placebo. For de øvrige kliniske spørgsmål er komparator for hver intervention de øvrige interventioner. De valgte effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle fremgår af tabel 3.

Tabel 2. Kliniske spørgsmål. Intervention og komparator fremgår af tabel 1. For hver intervention er komparator de øvrige interventioner til samme population. Effektmål fremgår af tabel 3.

	 <p>PRIMÆRBEHANDLING</p> <p>Kandidater til HDT/STS: 120 patienter/år Ikke kandidater til HDT/STS: 240 patienter/år</p> <p>Induktionsbehandling Mobiliserende behandling + stamcellehøst HDT/STS Eventuelt konsolidering Vedligeholdelsesbehandling</p> <p>Kombinationsbehandlinger</p>	 <p>PRIMÆRBEHANDLING</p> <p>Kandidater til HDT/STS: 120 patienter/år Ikke kandidater til HDT/STS: 240 patienter/år</p> <p>Induktionsbehandling Mobiliserende behandling + stamcellehøst HDT/STS Eventuelt konsolidering Vedligeholdelsesbehandling</p> <p>Kombinationsbehandlinger</p>
Primær behandling	<p><u>Induktionsbehandling</u> Klinisk spørgsmål 5.1.1: Hvilken behandling bør anvendes som induktionsbehandling i forbindelse med HDT/STS-behandling til nydiagnosticerede patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft?</p> <p>Population Nydiagnosticerede patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft som er egnede til behandling med HDT/STS.</p> <p><u>Mobiliserende kemoterapi og perifer stamcellehøst</u> Intet klinisk spørgsmål</p> <p><u>Højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (HDT/STS)</u> Intet klinisk spørgsmål</p> <p><u>Evt. konsoliderende behandling</u> Klinisk spørgsmål 5.1.2: Hvilken konsoliderende behandling bør anvendes efter HDT/STS til patienter med utilstrækkeligt respons efter første HDT/STS?</p> <p>Population Patienter der ikke opnår et tilstrækkeligt respons (minimum VGPR) efter første HDT/STS-behandling.</p> <p><u>Evt. vedligeholdelsesbehandling</u> Klinisk spørgsmål 5.1.3: Skal patienter, som har modtaget HDT/STS, efterfølgende behandles med lenalidomid vedligeholdelsesbehandling?</p> <p>Population Patienter der har modtaget HDT/STS.</p>	<p>Klinisk spørgsmål 5.1.4: Hvilken behandling bør anvendes som førstevalg til patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft, som ikke er egnede til at modtage HDT/STS?</p> <p>Population Nydiagnosticerede patienter med behandlingskrævende knoglemarvskræft som ikke er egnede til HDT/STS.</p>

Første relapsbehandling	 <p>Klinisk spørgsmål 5.1.5: Hvilken behandling bør anvendes til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling og vurderes at være egnede til behandling med lenalidomidholdige behandlingsregimer?</p> <p>Population Patienter med knoglemarvskræft som tidligere har modtaget mindst én behandling, og som vurderes ikke at være refraktære overfor lenalidomid.</p>	 <p>Klinisk spørgsmål 5.1.6: Hvilken behandling bør anvendes til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst én behandling, og som vurderes at være refraktære overfor eller ikke tåler behandling med lenalidomid?</p> <p>Population Patienter med knoglemarvskræft som tidligere har modtaget mindst én behandling, og som vurderes at være refraktære overfor lenalidomid.</p>
Anden relapsbehandling	 <p>Klinisk spørgsmål 5.1.7: Hvilken behandling bør anvendes til patienter med knoglemarvskræft, som tidligere har modtaget mindst to behandlinger?</p> <p>Population Patienter med knoglemarvskræft som tidligere har modtaget mindst to behandlinger.</p>	

5.2 Effektmål

Tabel 3 angiver de effektmål, som anvendes til besvarelse af de kliniske spørgsmål. Det er de samme effektmål for alle spørgsmålene. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel. Rationaler for valg af effektmål fremgår af *protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning for knoglemarvskræft* (tilgængelig på Medicinrådets hjemmeside).

Tabel 3. Effektmål der indgår i besvarelsen af de kliniske spørgsmål samt vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel for disse.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Median overlevelse i antal måneder	Forskel på 3 måneder for tidsbegrænsede behandlinger. Forskel på 6 måneder for kontinuerlige/vedligeholdelsesbehandlinger
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Median PFS i antal måneder	Forskel på 3 måneder for tidsbegrænsede behandlinger. Forskel på 6 måneder for kontinuerlige/vedligeholdelsesbehandlinger
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Kritisk	Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af uønskede hændelser [^] (adverse events)	Forskel på 10 procentpoint
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtigt	Antal points ændring over tid målt med EORTC QLQ-C30	Forskel på 10 point
Bivirkninger	Vigtigt	Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	Ikke relevant

[^]Ændret i forhold til protokollen hvor det angives: Andel patienter som ophører med behandling i studierne på grund af *bivirkninger* (adverse events).

5.3 Litteratursøgning

Søgeprofil

Med udgangspunkt i de kliniske spørgsmål er der søgt efter randomiserede, kontrollerede forsøg (primærstudier) og systematiske oversigtsartikler i samme søgning, gennemført første gang den 22. januar 2018 og opdateret den 25. oktober 2018. Der er ikke systematisk søgt efter retningslinjer, idet det ikke forventes, at der findes versioner, hvor alle relevante lægemidler indgår, fordi mange af behandlingsmulighederne er relativt nye.

Der er anvendt søgetermer, der beskriver populationerne, interventionerne og komparatorerne. For lægemidternes vedkommende er der søgt på generiske navne samt handelsnavne og hvor muligt også lægemidternes udviklingskoder. Knoglemarvskræft er også beskrevet med synonymer. Der er ikke kombineret med yderligere termer udover metodologiske søgefiltre, og referencerne i søgeresultatet indgår derfor i den videre screeningsproces vedrørende samtlige kliniske spørgsmål, som forsøges besvaret på baggrund af denne litteratursøgning.

Søgestrategi

Søgningerne er gennemført i de bibliografiske databaser MEDLINE, Embase og CENTRAL. Alle MEDLINE-databasefiler er søgt, dvs. Epub Ahead of Print, In-Process, Other Non-Indexed Citations og Daily Update. MEDLINE og Embase er søgt via OVID-plattformen og CENTRAL via Cochrane Library. For søgningen i MEDLINE og Embase er Cochranes databasespecifikke filtre [sensitivity- and precision-maximizing version] til identifikation af randomiserede, kontrollerede studier anvendt, jf. Cochrane Handbook [14]. For søgningen efter systematiske oversigtsartikler er der anvendt en tilpasset version af Pubmeds søgefilter til identifikation af systematiske oversigtsartikler (tilgængelig fra: https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html). I Embase er dubletter fra MEDLINE fjernet ved hjælp af en funktionalitet, der frasorterer tidsskrifter, der også er indekseret i MEDLINE. Øvrige og resterende dubletter er fjernet i forbindelse med litteraturgennemgangen i et referencehåndteringsværktøj.

Afgrænsninger

Søgningerne er afgrænset i forhold til sprog; resultaterne i MEDLINE og Embase er afgrænsede til referencer på dansk, engelsk, norsk, svensk, italiensk, fransk, tysk og spansk. Søgningerne er desuden afgrænsede i forhold til publikationstype, hvor conferenceabstracts er søgt frasorteret i resultaterne fra Embase og CENTRAL. Søgningen efter systematiske oversigtsartikler er afgrænset til perioden 2013-2018 (inkl.). Søgeprotokollen for de enkelte databaser findes i bilag 2.

Der er ikke foretaget en systematisk søgning efter patientværdier og præferencer, ej heller til beskrivelse af øvrige forhold. Det forventes ikke, at der findes litteratur vedrørende patientværdier og præferencer i forhold til de nye lægemidler.

Litteraturudvælgelse

Screening ud fra titel og abstract blev foretaget uafhængigt af to personer fra sekretariatets metode- og projektgruppe. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. De udvalgte artikler blev herefter fuldtekstscreenet uafhængigt af to personer – én person fra sekretariatets metodegruppe og én kliniker fra fagudvalget. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus.

Yderligere tvivlsspørgsmål blev afgjort af tredjepart. Studier vedrørende behandlinger, der var relevante for besvarelse af de kliniske spørgsmål, blev udvalgt blandt alle de inkluderede studier. De identificerede referencer blev herefter sorteret efter, hvilket klinisk spørgsmål de besvarer.

Lægemiddelfirmaer med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

5.4 Dataekstraktion

Data fra primærstudier blev ekstraheret af en person fra Medicinrådets sekretariat og verificeret af en anden person fra Medicinrådets sekretariat. Data omfatter effektestimater samt estimater for usikkerhed for hvert effektmål samt studie- og baselinekarakteristika. Data for den længste opfølgningstid blev ekstraheret. Såfremt der fandtes resultater for hele den inkluderede population, blev disse anvendt; resultater opgjort for subpopulationer blev således kun anvendt i mangel af en samlet opgørelse. I de tilfælde, hvor data for et effektmål ikke var rapporteret i artiklerne eller supplerende materiale, blev EPAR'en konsulteret. Hvor der ikke er fundet data fra den udvalgte litteratur, er fagudvalgets vurdering baseret på klinisk ekspertise.

5.5 Statistisk analyse og klinisk vurdering

Tabel 4 viser en oversigt over, hvilke analyser der er foretaget for hvert effektmål i hvert klinisk spørgsmål. For samtlige resultater har fagudvalget foretaget en klinisk vurdering af resultaterne fra de statistiske analyser og/eller narrative sammenligninger. De forskellige komparative analyser er beskrevet nedenfor. Bivirkninger ved behandlingerne gennemgås samlet for både primær og relapsbehandling under afsnit 6.3.9.

Tabel 4. Oversigt over hvilke analyser der er foretaget for hvert klinisk spørgsmål.

	Klinisk spørgsmål	Effektmål	Komparativ analyse
Primærbehandling	5.1.1 Valg af induktionsbehandling	OS, PFS, beh.oph., bivirkninger, livskvalitet responsrater	Narrativ sammenligning Klinisk vurdering
	5.1.2 Valg af konsoliderende behandling	OS, PFS, beh.oph., bivirkninger	Narrativ sammenligning Klinisk vurdering
	5.1.3 Valg af vedligeholdelsesbehandling efter HDT/STS	Der henvises til <i>Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedr. vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid til knoglemarvskræft</i> [15]	
	5.1.4 Valg af behandling til patienter der ikke er kandidater til HDT/STS	OS, PFS, beh.oph.	Netværksmetaanalyse Indirekte sammenligning Narrativ sammenligning Klinisk vurdering
Første relapsbehandling	5.1.5 Valg af første relapsbehandling til patienter der ikke er lenalidomidrefraktære	Livskvalitet	Narrativ sammenligning
		Bivirkninger	Klinisk vurdering
		OS, PFS, beh.oph.	Netværksmetaanalyse Indirekte sammenligning Narrativ sammenligning Klinisk vurdering
		Livskvalitet	Narrativ sammenligning
		Bivirkninger	Klinisk vurdering

	5.1.6 Valg af første relapsbehandling til patienter der er lenalidomidrefraktære	OS, PFS, beh.oph.	Indirekte sammenligning Narrativ sammenligning Klinisk vurdering
		Livskvalitet Bivirkninger	Narrativ sammenligning Klinisk vurdering
Anden relaps- behandling	5.1.7 Valg af anden relapsbehandling	OS, PFS, beh.oph., livskvalitet, bivirkninger	Narrativ sammenligning Klinisk vurdering

Netværksmetaanalyser

I de tilfælde, hvor de identificerede studier har givet et tilstrækkeligt datagrundlag, det vil sige, hvis de kunne indgå i et netværk bundet sammen af fælles komparatorer, er der udført netværksmetaanalyser. Dette var tilfældet for effektmålene OS, PFS og behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Netværksmetaanalyserne blev gennemført for hvert effektmål for at give et overblik over, hvordan interventionerne rangerer sig i forhold til hinanden. Analyserne er baseret på den armbaserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti [16]. Alle netværksmetaanalyser blev gennemført i Winbugs version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser er baseret på binomial likelihoods for effektmålet 'behandlingsophør grundet uønskede hændelser' og normal likelihood for de øvrige effektmål OS og PFS. For OS og PFS er modellen baseret på logHR med vage priors for studiebaseline samt basale parametre (normalfordeling med gennemsnit 0 og standardafvigelse på 0,000001). Metoden, der er benyttet til at estimere HR for OS og PFS, er beskrevet i Woods et al. [17] og er benyttet for at estimere HR. Behandlingerne er rangeret i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative rangeringskurve (surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)). De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimater på effekt (inklusive credibility-intervaller) og vurderingen af evidensens kvalitet.

Netværksmetaanalyserne er foretaget med 'fixed effects' under antagelse af, at populationerne i studierne er så ens, at man ikke vil forvente en forskel på effekten, hvis de forskellige populationer fik den samme behandling. Det er fagudvalgets vurdering, at studiepopulationerne i de studier, der indgår i netværksmetaanalyserne, er tilstrækkeligt ens. For uddybende argumentation herfor henvises til afsnit 6.2.

Indirekte sammenligninger

I de tilfælde, hvor de identificerede studier tillod parvise indirekte sammenligninger via en fælles komparator, er der udført formelle indirekte sammenligninger ved Buchers analyse [18].

Narrative sammenligninger

Hvor der ikke har været et datagrundlag, der tillod kvantitative sammenlignende analyser som netværksmetaanalyser og formelle indirekte sammenligninger, har fagudvalget foretaget narrative sammenligninger. Fagudvalget har også foretaget narrative sammenligninger til at supplere de kvantitative analyser.

Klinisk vurdering

Fagudvalget har suppleret alle sammenligninger med deres kliniske vurdering.

5.6 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for de kliniske spørgsmål, og resultaterne er præsenteret i afsnit 6. Vurdering af evidensens kvalitet følger fremgangsmåden som beskrevet af GRADE working group (<http://www.gradeworkinggroup.org>). Fagudvalget har desuden taget stilling til patientværdier og præferencer i forhold til valg af lægemidler samt øvrige forhold, herunder kontraindikationer, håndtering af lægemidler, dosis og administration.

6 Resultater

6.1 Udvalgelse af litteratur

Der blev identificeret 3.178 referencer i søgningen for både primær og sekundær litteratur for alle behandlingslinjerne. Der blev indsendt 110 referencer via virksomhedsbidrag. Samtlige af disse var også identificeret ved den systematiske litteratursøgning.

Efter frasortering af dubletter var der 2.595 unikke referencer. Heraf var 70 systematiske litteraturgennemgange. Ingen af disse var tilstrækkeligt dækkende i forhold til de definerede kliniske spørgsmål, hverken sammen eller hver for sig. Derfor er besvarelsen af de kliniske spørgsmål udelukkende baseret på primærlitteratur, dvs. kliniske randomiserede studier.

Af de 2.684 referencer, der blev screenet ud fra titel og abstract, blev 2.227 frasorteret. De resterende 457 referencer blev sorteret ud fra læsning af fuldtekst. Her blev 330 referencer ekskluderet. Dermed var der 127 potentielt relevante artikler til behandlingsvejledningen for alle behandlingslinjerne. Af disse blev 39 kliniske studier anvendt i datasyntesen, fordi de rapporterede data for de relevante behandlingsalternativer og effektmål. Der var 16 studier om primær behandling, 6 studier (publiceret i 10 artikler) om relapsbehandling efter mindst én tidligere behandling og 7 studier (publiceret i 23 artikler) om relapsbehandling efter mindst to tidligere behandlinger. Desuden blev EMAs produktresuméer [19] samt EPARs konsulteret ved beskrivelsen af bivirkninger.

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 3.

6.2 Studie- og baselinekarakteristika

Studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede studier fremgår af tabellerne i bilag 4.

Af studierne der omhandler primærbehandling af patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS (klinisk spørgsmål 5.1.4), kunne de fleste studier indgå i netværksmetaanalysen. Fagudvalget vurderer, at populationerne i disse studier er tilstrækkeligt ens til at kunne udføre netværksmetaanalysen med en antagelse om fixed effects.

Dog bemærker fagudvalget mindre forskelle i studiepopulationerne med hensyn til cytogenetisk risikoprofil, alder og nyrefunktion. Med hensyn til cytogenetisk risikoprofil er der variation i andelen af patienter med højrisiko cytogenetik. Et studie [20] har en noget større andel af patienter med en dårligere cytogenetisk risikoprofil, ligesom der er enkelte studier, hvor medianalderen er højere [21], eller nyrefunktionen er bedre [22] sammenlignet med øvrige studier.

I studierne, der omhandler første relapsbehandling til patienter, der er refraktære overfor lenalidomid, vurderer fagudvalget, at populationerne er tilstrækkeligt ens til at kunne udføre netværksmetaanalysen med en antagelse om fixed effects.

Fagudvalget bemærker dog forskelle, hvad angår antallet af tidligere behandlinger, cytogenetisk risikoprofil, ISS sygdomsstadie og refraktæritet. Et studie [23] har en lille overvægt af patienter med kun én tidligere behandling (61 % vs. 43-48 %), hvilket kan betyde, at patienterne generelt har bedre helbred. Det er der imidlertid ikke noget, der i øvrigt understøtter i de angivne baselinekarakteristika, og det vurderes ikke at have indflydelse på effekten. Et studie [24] angiver en større andel af patienter med høj cytogenetisk risikostatus (32 %) i forhold til de øvrige studier (12-19 %), men det skyldes sandsynligvis, at dette studie har anvendt en lavere grænseværdi for højrisikostatus. For de tre studier, der angiver ISS sygdomsstadie, er der variation i fordelingen mellem stadier (for stadiet I mellem 43 og 64 %). Fagudvalget bemærker imidlertid, at ISS er et prognostisk værktøj, som er udviklet til brug ved diagnostidspunktet, og i studierne er det undersøgt ved inklusionstidspunktet, svarende til tidspunktet for relaps. Den samlede andel af refraktære patienter er omtrent ens i studierne, men med variation i hvilke lægemidler refraktæriteten gælder. Der er imidlertid ikke noget belæg for at antage, at disse forskelle skulle have nogen betydning for behandlingernes effekt. Fagudvalget bemærker, at de forskelle, der er, er fordelt over mange studier, og der er ikke nogen studier, der skiller sig ud i væsentlig grad, hverken i positiv eller negativ retning. Således vurderer fagudvalget, at antagelserne for at gennemføre en 'fixed effect'-analyse er opfyldt.

6.3 Resultater – analyser og klinisk vurdering

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål for hvert klinisk spørgsmål følger nedenfor. Absolutte og relative effektestimater fra de inkluderede studier fremgår af bilag 5. I de tilfælde, hvor der er udført kvantitative komparative analyser (indirekte sammenligninger og netværksmetaanalyser), er analysernes resultater præsenteret i teksten. Netværksmetaanalyserne er baseret på parvise indirekte sammenligninger af alle behandlingsalternativerne. Resultaterne af de parvise sammenligninger er præsenteret i bilag 6.

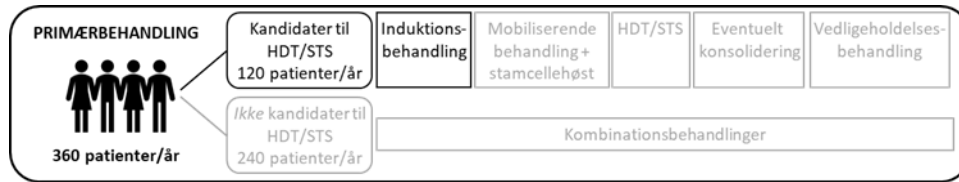
6.3.1 Resultater: primærbehandling – patienter der er kandidater til højdosiskemoterapi med stamcellestøtte

HDT/STS anses trods betydelige gener, følgevirkninger og risiko for død fortsat at være den mest effektive behandling til patienter, der ikke tidligere er behandlet for knoglemarvskræft [25–27]. Fordi behandlingen er forbundet med så mange bivirkninger, der kan være livstruende, gives den kun til patienter i relativt god almen tilstand.

Fagudvalget vurderer, at der bør gives HDT/STS hvis muligt. Fagudvalget vurderer, at de bivirkninger, der er forbundet med HDT/STS, er betydelige, men at effekten opvejer disse, og at de fleste patienter ville vælge HDT/STS på trods af bivirkningerne og påvirkning af livskvaliteten.

De kliniske spørgsmål for patienter, der er kandidater til HDT/STS, omhandler behandlingen før og efter, det vil sige induktion, konsolidering og vedligeholdelse.

6.3.2 Resultater: primærbehandling – induktionsbehandling



Fagudvalgets vurdering

Fagudvalget vurderer, at BorCyDex, BorLenDex og BorThalDex alle kan anvendes til induktionsbehandling. BorThalDex har vist at give et bedre respons, men vil ofte ikke være førstevalg pga. bivirkninger, som kan være irreversible. Valg af induktionsbehandling baseres på viden om bivirkninger og komorbiditet.

Baggrund for vurderingen

Data fra de identificerede studier om induktionsbehandlinger giver ikke mulighed for statistiske sammenlignende analyser. Derfor har fagudvalget foretaget en narrativ sammenligning. Fagudvalget bemærker, at der generelt er konsensus om, at kombinationsbehandling med tre lægemidler er bedre end med to lægemidler, og at det er anerkendt, at induktionsbehandling indeholdende bortezomib er mest effektivt [1]. De tre kombinationer, der anvendes i dansk praksis, indeholder alle bortezomib og dexamethason, kombineret med henholdsvis cyklofosamid (BorCyDex), lenalidomid (BorLenDex) eller thalidomid (BorThalDex).

Ved den systematiske litteratursøgning blev fundet 9 kliniske studier, som undersøgte disse behandlingsmuligheder, publiceret i 11 artikler. Idet der altid følger flere behandlinger efter induktionsbehandling, og man først kan se en effekt på OS og PFS efter længere tid, er disse effektmål generelt ikke rapporteret i studierne. Livskvalitet er sjældent målt i studierne, mens behandlingsophør er angivet i nogle af studierne, dog ikke nødvendigvis grundet uønskede hændelser, men alternativt grundet bivirkninger. Responsrate er det mest anvendte effektmål i studierne vedrørende induktionsbehandling, opgjort på forskellig vis. Responsrate er et udtryk for, om behandlingen virker, målt i blod- eller urinprøver. Det er dermed ikke nødvendigvis noget, som patienten kan mærke, men det betyder, at sygdommen påvirkes af behandlingen og har betydning for, om patienten vurderes at være klar til HDT/STS, eller om det er nødvendigt med yderligere induktionsbehandling. Fagudvalget har valgt at medtage responsrater i deres vurdering af induktionsbehandling.

Estimater fra de inkluderede studier fremgår af bilag 5, tabel G.

Sammenligninger mellem BorThalDex og ThalDex

Tre af studierne viser, at BorThalDex er en mere effektiv induktionsbehandling sammenlignet med ThalDex:

- PETHEMA/GEM fra 2012 viser en signifikant bedre median PFS med BorThalDex (56,2 vs. 28,2 måneder). Der var få patienter i studiet, der stoppede behandlingen på grund af bivirkninger, dog lidt flere i BorThalDex-gruppen (7 vs. 3 %).

- GIMEMA-studiet fra 2010 [28] viser bedre responsrate med BorThalDex. Desuden havde ingen patienter i BorThalDex-gruppen sygdomsforværring under induktionsbehandlingen, mens dette var tilfældet for 12 ud af 238 (5 %) i gruppen, der fik ThalDex.
- Studiet af Moreau fra 2011 anvender BorThalDex med en reduceret dosis af bortezomib og thalidomid for at undersøge, om det kan mindske bivirkningerne. Der var stadig lidt bedre respons på trods af den reducerede dosis og næsten ingen forskel på bivirkningerne i de to grupper. Dog var andelen, der fik perifer neuropati (føleforstyrrelser), lavere blandt de patienter, der fik BorThalDex, hvilket er en vigtig gevinst ved den reducerede dosis.

Sammenligninger mellem BorThalDex og BorThalCyDex

Et fase to studie fra 2013 [29] fremhæver BorThalDex som induktionsbehandling sammenlignet med BorThalCyDex:

- Studiet viser, at i begge behandlingsarme er 80 % af patienterne fortsat i live efter tre år. For alle patienterne var livskvalitet bedre efter endt behandling, målt med et spørgeskema (QLQ-C30 Global Health Score). I begge grupper var der 6 %, der stoppede behandlingen på grund af uønskede hændelser, men der var flere, der fik alvorlige bivirkninger med BorThalCyDex (41 %) end med BorThalDex (22 %). Det konkluderes i studiet, at BorThalCyDex ikke bør anvendes på grund af bivirkningerne.

Sammenligninger med BorCyDex

Tre studier undersøger BorCyDex, heraf undersøger det ene også BorLenDex:

- I studiet IFM2013-04 fra 2016 [30] konkluderes, at BorThalDex giver en højere responsrate i forhold til BorCyDex. I forhold til bivirkninger var der signifikant flere, der fik neuropati med BorThalDex, men flere hæmatologiske bivirkninger med BorCyDex. Det konkluderes i studiet, at BorThalDex bør foretrækkes frem for BorCyDex.
- MM5-studiet fra 2015 [31] finder, at BorCyDex er lige så godt som BorDoxDex, målt på responsraten, men at det har væsentligt færre bivirkninger og derfor bør foretrækkes.
- Et fase 2-studie (EVOLUTION) [32] finder, at kombinationen med fire lægemidler, BorCyLenDex, ikke virker bedre end BorLenDex og BorCyDex, men til gengæld har flere bivirkninger.

HOVON-65/GMMG-HD4-studiet fra 2018 sammenligner bortezomib som induktionsbehandling før og vedligeholdelsesbehandling efter HDT/STS i forhold til vincristin (induktion) og thalidomid (vedligeholdelse). Med en median opfølgningstid på otte år ses fortsat en bedre PFS med bortezomib (HR 0,76 [95 % CI 0,65; 0,89]). Der var ingen signifikant forskel på overlevelse (HR 0,89 [95 % CI 0,74; 1,08]) og heller ikke på andelen, der fik en anden type kræft som følgevirkning til behandlingen (7 % i hver gruppe). Studiet understøtter dermed brugen af bortezomib før og efter HDT/STS.

6.3.3 Resultater: primærbehandling – konsoliderende behandling efter første HDT/STS



Fagudvalgets vurdering

Fagudvalget bemærker, at de forskellige konsoliderende behandlinger typisk giver bedre responsrater og forlænget PFS sammenlignet med ingen behandling, men at denne effekt ikke afspejles i bedre overlevelseshæfter.

Fagudvalget vurderer, at konsoliderende behandling kun er indiceret i udvalgte tilfælde. Behovet vurderes ud fra flere faktorer, særligt risikoprofil, respons og bivirkninger efter den forudgående behandling. Patientens respons vurderes 1,5-3 måneder efter HDT/STS. Mange patienter får ikke konsoliderende behandling, men følges med observation.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at anbefale et bestemt konsoliderende behandlingsregime frem for de øvrige. Valg af eventuel konsoliderende behandling vurderes individuelt.

Baggrund for vurderingen

Der blev ikke identificeret kliniske studier, der muliggør statistiske sammenlignende analyser af de mulige behandlingsvalg. Derfor har fagudvalget foretaget en narrativ sammenligning af interventionerne baseret på de direkte sammenligninger, der er publiceret i studierne.

Sammenligning mellem enkelt og tandem HDT/STS

Der blev fundet tre kliniske studier, som undersøger effekten af enkelt HDT/STS sammenlignet med en gentagelse af behandlingen (tandem HDT/STS):

- Studiet af Attal fra 2003 [33] viser, at tandem HDT/STS resulterer i øget OS især hos patienter, der ikke opnår mindst VGPR efter første HDT. I dette studie fik patienterne dog en lavere dosis melphalan, end der normalt gives (140 mg/m² i første HDT).
- Et studie af Mai fra 2016 [34] med 11 års opfølgning viser, at tandem HDT/STS ikke medfører øget OS sammenlignet med en enkelt HDT/STS (median OS på 75 vs. 73 måneder).
- Bologna96-studiet fra 2007 [35] viser ligeledes, at man ikke lever længere, hvis man får to HDT/STS frem for én (median OS 71 vs. 65 måneder), selv om det umiddelbart giver bedre respons. Der var flere, der stoppede behandlingen på grund af bivirkninger i gruppen, der fik én HDT/STS (16,6 %) i forhold til de, der fik to (12,6 %).

Fagudvalget vurderer, at tandem HDT/STS kan overvejes til patienter, der ikke opnår VGPR, eller som har en højrisikoprofil.

Sammenligning mellem BorThalDex og ThalDex

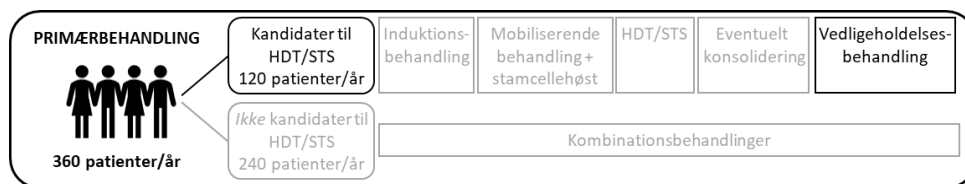
GIMEMA-studiet fra 2010 [28] finder, at BorThalDex er en bedre konsoliderende behandling end ThalDex, målt på responsrate. Der var desuden færre, der fik sygdomsforværring med BorThalDex i forhold til ThalDex (3 vs. 9 %).

Sammenligninger med bortezomib

To studier undersøger bortezomib i forhold til ingen konsoliderende behandling:

- Mellqvist et al. viser i et studie fra 2013 [36], at konsoliderende behandling med bortezomib til patienter, der ikke tidligere har fået bortezomib, giver et bedre respons og øget PFS hos de patienter, der ikke havde opnået mindst VGPR efter HDT/STS, sammenlignet med ingen konsoliderende behandling. Der er dog ingen effekt på OS.
- Et randomiseret fase 2-studie fra 2017 [37] inkluderer også patienter, der tidligere har fået behandling med bortezomib. Der er ingen signifikant forskel på den mediane PFS, men i studiet konkluderes, at der er en tendens til bedre effekt af bortezomib (44,9 vs. 21,8 måneder HR 0,71 [0,41; 1,24]). Der var ingen forskel på overlevelse (gennemsnitligt 40,1 vs. 36,6 måneder HR 1,01 [0,43; 2,38]). Der var fire ud af 51 (8 %), der stoppede behandlingen med bortezomib på grund af bivirkninger.

6.3.4 Resultater: primærbehandling – vedligeholdelsesbehandling efter HDT/STS



Det kliniske spørgsmål er behandlet af Medicinrådet i en proces for vurdering af nye lægemidler.

Gældende anbefaling samt baggrunden for denne er offentliggjort på Medicinrådets hjemmeside [15]. Heraf fremgår også *Vurdering af lenalidomid vedligeholdelsesbehandling efter knoglemarvstransplantation med stamcellestøtte til patienter med knoglemarvskræft*, som bilag 4. I denne er evidensen fremlagt. Følgende tekst er et uddrag af fagudvalgets vurdering.

Fagudvalgets vurdering

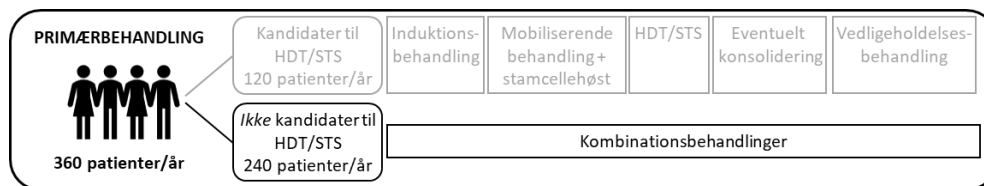
Fagudvalget vurderer, at lenalidomid som vedligeholdelsesbehandling efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte til patienter med nydiagnosticeret knoglemarvskræft bør anvendes.

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

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

Ud fra en samlet vurdering af effekt og bivirkninger, herunder de sjældent forekommende irreversible i form af tromboembolier og sekundær malignitet, vurderer fagudvalget, at vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid bør anvendes til patienter, der har fået højdosis kemoterapi.

6.3.5 Resultater: primærbehandling til patienter der ikke er kandidater til HDT/STS



Fagudvalgets samlede vurdering

Fagudvalget vurderer, at BorLenDex er det bedste behandlingsalternativ og bør anvendes.

Behandlingskombinationen er undersøgt i en population, der er yngre og med bedre funktionsniveau end gennemsnittet for patientpopulationen [38]. Ikke desto mindre viser behandlingen bedre resultater målt på median overlevelse (75 måneder) i forhold til LenDex (62-64 måneder) og BorMelPred (56-61 måneder), og på median PFS (43 måneder) i forhold til LenDex (21-30 måneder) og BorMelPred (18-25 måneder). BorLenDex er efterfølgende afprøvet i reduceret dosis på en ældre, mere repræsentativ kohorte med god effekt [39].

BorMelPred og LenDex er de næstbedste behandlingsalternativer og bør overvejes. Til patienter, som har neuropatigener, bør LenDex vælges, idet neuropati er en kendt bivirkning ved bortezomib.

Behandling med bortezomibholdige regimer synes at ophæve den negative prognostiske betydning, der ses ved nogle højrisiko cytogenetiske forandringer [40,41]. Bortezomib kan doseres uafhængigt af nyrefunktionen, og der er observeret større grad af reversibilitet af nyrepåvirkning ved bortezomibholdige regimer [42]. Derfor bør et bortezomibholdigt regime vælges til patienter med højrisiko cytogenetik og til patienter med nedsat nyrefunktion.

MelPredLen og DaraBorMelPred + Dara har ikke modne data. Derfor mener fagudvalget, at datagrundlaget ikke er tilstrækkeligt til at vurdere effekten, sammenlignet med de øvrige behandlingskombinationer.

Fagudvalget vurderer, at thalidomidholdige behandlingsalternativer har høj risiko for bivirkninger, og at nedenstående tidsbegrænsede behandlinger ikke giver en bedre effekt end tidsbegrænsede.

Fagudvalget vurderer, at følgende behandlingskombinationer ikke bør anvendes rutinemæssigt:

- Lenalidomid + dexamethason kontinuerligt
- Melphalan + prednison + lenalidomid
- Melphalan + prednison + lenalidomid kontinuerligt
- Melphalan + prednison

- Bortezomib + dexamethason

Derudover vurderer fagudvalget, at følgende behandlingskombinationer ikke bør anvendes:

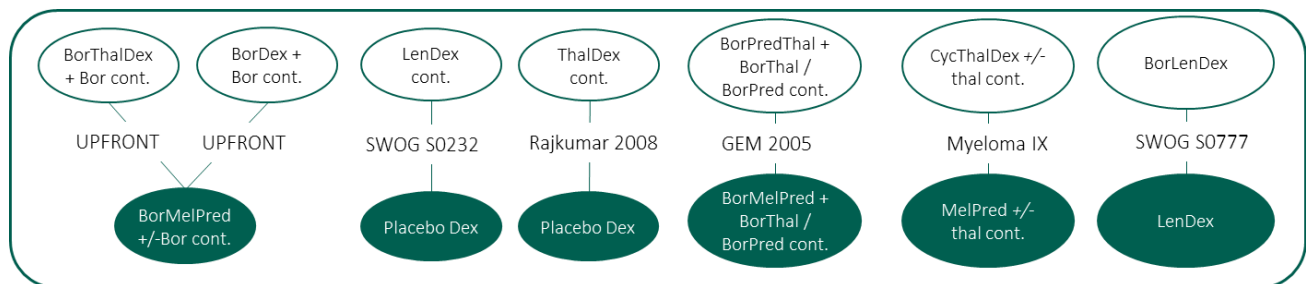
- Melphalan + vincristin + doxorubicin + dexamethason
- Bortezomib + Melphalan + prednison + thalidomid kontinuerligt
- Melphalan + prednison + thalidomid
- Melphalan + prednison + thalidomid kontinuerligt

Baggrund for vurderingen

Der blev identificeret 16 studier, publiceret i 34 artikler. Ti af de kliniske studier kunne indgå i en netværksmetaanalyse, fordi nogle af studierne har fælles komparatorer, som vist i figur 3. De resterende studier kunne ikke indgå i netværksmetaanalysen, enten fordi der ikke var fælles komparatorer, eller fordi studiepopulationerne adskilte sig i en grad, så det ville forventes at have betydning for effekten. Disse studier fremgår af figur 2, og resultaterne herfra gennemgås i en narrativ sammenligning, der supplerer netværksmetaanalysen.

Resultater fra den narrative sammenligning af studier der ikke kan indgå i netværksmetaanalysen

Studierne, der ikke kan indgå i netværksmetaanalysen, er vist i figur 2. Effektestimater fra studierne findes i bilag 5, tabel H.



Figur 2: Oversigt over studier vedrørende patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, og som ikke kan indgå i netværksmetaanalysen. Hvid cirkel angiver interventionen i studierne, og sort cirkel angiver komparator. Cont. = kontinuerligt.

SWOG S0777-studiet viser, at lenalidomid i tillæg til LenDex giver en bedre PFS (43 vs. 30 måneder, HR 0,71 [95 % CI 0,56; 0,91]). Der var ikke modne data for overlevelse efter en median opfølgningstid på 55 måneder (75 måneder [65-ikke nået] vs. 64 måneder [56- ikke nået]).

Behandlingsophør grundet uønskede hændelser var lavere blandt patienter, der ikke fik lenalidomid (36 vs. 21 %). Alvorlige neurologiske bivirkninger forekom også hyppigere ved behandling med lenalidomid (33 vs. 11 %).

- I en narrativ sammenligning mellem data fra SWOG S0777- og SWOG S0232-studierne ses en bedre median overlevelse af BorLenDex (75 måneder) i forhold til LenDex (62-64 måneder) og BorMelPred (56-61 måneder). BorLenDex giver også en længere median PFS (43 måneder) sammenlignet med LenDex (21-30 måneder) og BorMelPred (18-25 måneder). Da studierne ikke er sammenlignet i en statistisk analyse er det ikke muligt at estimere usikkerheden.

- Fagudvalget bemærker den lange opfølgningstid på 55 måneder i SWOG S0777-studiet.
- Fagudvalget bemærker, at studiepopulationen i SWOG S0777 er yngre og med bedre funktionsniveau end gennemsnittet for patientpopulationen. Dog understøtter et nyere studie [39], at en reduceret dosis har effekt hos ældre og mere svækkede patienter, som ikke vil kunne tåle behandlingen i fuld dosis. Dosisreduktion vil formentlig også gøre behandlingen mulig for nyresyge patienter.

UPFRONT-studiet påviser ingen forskel i PFS med behandlingerne BorDex, BorThalDex og BorMelPred, alle inklusive kontinuerlig behandling med bortezomib (henholdsvis 14,7, 15,4 og 17,3 måneder). Der var ikke modne data for overlevelse efter en median opfølgningstid på 43 måneder (mellem 50 og 53 måneder). Behandlingsophør grundet bivirkninger lå relativt højt for alle behandlingerne, mellem 35 og 40 %, lavest for BorDex. Det konkluderes i studiet, at BorDex måske er lige så effektiv som BorThalDex og BorMelPred.

- Fagudvalget bemærker, at resultater fra netværksmetaanalysen tyder på, at BorDex ikke er lige så effektiv som BorMelPred. Den mediane OS for BorMelPred lå mellem 56 og 61 måneder (data fra tre studier, bilag 5, tabel H).

SWOG S0232-studiet viser bedre PFS ved behandling med LenDex fremfor placebo + dex (52 vs. 32 % efter tre år). Der var ingen signifikant forskel på overlevelse efter tre år (79 vs. 73 %). Der er ikke rapporteret behandlingsophør grundet uønskede hændelser i studiet.

- Fagudvalget bemærker, at SWOG S0232-studiet har et cross-over design, som gør det vanskeligt at fortolke effekten af LenDex i forhold til placebo + Dex. 40 patienter ud af 95 skiftede fra placebo til lenalidomid ved sygdomsprogression.

Studiet af **Rajkumar** et al. viser bedre PFS ved behandling med ThalDex fremfor placebo + Dex (15 vs. 7 måneder). Studiet havde ikke statistisk styrke til at vise en forskel i overlevelse. Der var dog fortsat henholdsvis 76 og 70 % af patienterne, der var i live efter 18 måneder. Der var henholdsvis 24 og 8 %, der ophørte i studiet grundet uønskede hændelser.

- Fagudvalget bemærker, at thalidomidholdige behandlinger generelt bør undgås på grund af en høj risiko for bivirkninger, der kan være irreversible.

GEM2005-studiet viser en bedre overlevelse med BorMelPred sammenlignet med BorPredThal (63 vs. 43 måneder, HR 0,67 [95 % CI 0,49; 0,91]). Der var ikke signifikant forskel på PFS (32 vs. 23 måneder). Der var henholdsvis 12 og 17 %, der ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser.

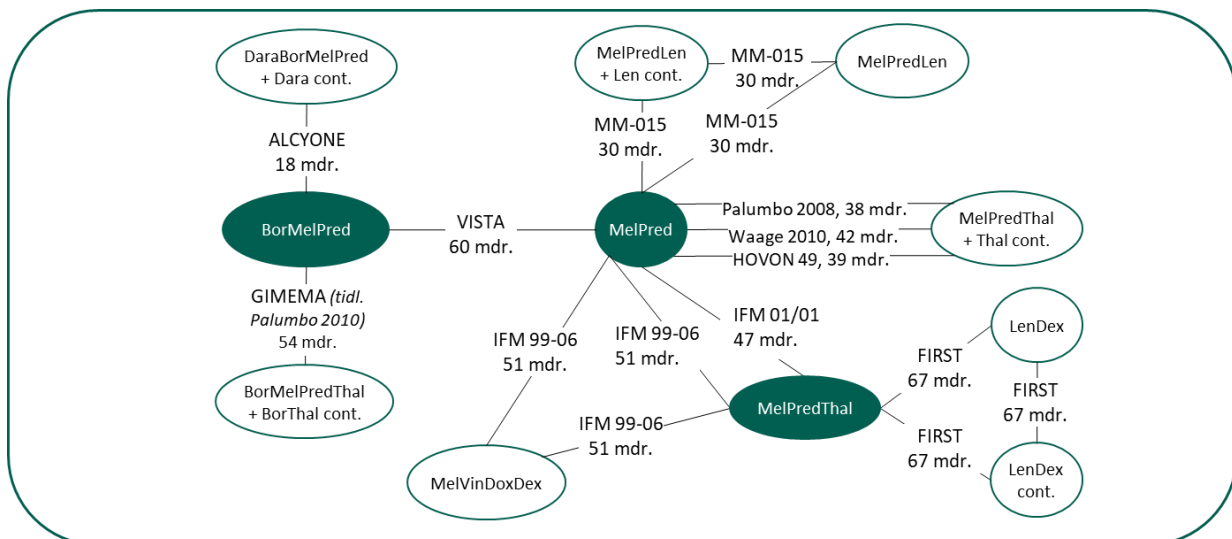
- Fagudvalget bemærker, at GEM2005-studiet skiller sig ud fra de andre studier med hensyn til behandling, og idet PFS kun er opgjort på de patienter der kommer med i opfølgningsstudiet. Desuden tælles PFS fra slutningen af induktionsbehandlingen, hvor det bør være fra randomiseringstidspunktet.

Myeloma IX-studiet viser, at der ikke er forskel på median overlevelse ved behandling med henholdsvis CyThalDex og MelPred, begge med eller uden kontinuerlig thalidomid (33 vs. 31 måneder, HR 0,98 [95 % CI 0,74; 1,08]). Der er signifikant forskel på PFS (13 vs. 12 måneder, HR 0,82 [0,70; 0,96]). Der er ikke rapporteret behandlingsophør grundet uønskede hændelser i studiet.

- Fagudvalget bemærker, at den absolutte forskel på ca. 1 måned ikke er en klinisk relevant forskel. Desuden bør begge behandlingskombinationer undgås, da de indeholder thalidomid, som har høj risiko for bivirkninger, der kan være irreversible.

Netværksmetaanalysens resultater: Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Resultatet af netværksmetaanalysen ses i tabel 5, hvor SUCRA-værdierne samt de relative effektestimater for effektmålene OS, PFS og behandlingsophør grundet uønskede hændelser, udtrykt som hazard ratio eller relativ risiko er angivet.



Figur 3. Oversigt over studier vedrørende patienter, der ikke er kandidater til HDT/STS, og som kan indgå i netværksmetaanalysen for ét eller flere effektmål. Studiernes mediane opfølgningstid er angivet. Hvid cirkel angiver interventionen i studierne, og farvet cirkel angiver fælles komparatorer. Cont. = kontinuerligt.

Estimaterne er enten taget direkte fra studierne eller beregnet på baggrund af data fra studierne i netværksmetaanalysen (figur 3). Data fra studierne, herunder opfølgningstid, fremgår af bilag 5, tabel I. De relative estimater for hver sammenligning blev udregnet til netværksmetaanalysen og fremgår af bilag 6, tabel N, O og P.

Tabel 5: SUCRA-værdier samt relative effektestimater for de indirekte sammenligninger i netværksmetaanalysen. For hvert effektmål er de højeste SUCRA-værdier fremhævet med fed skrift. Den højeste SUCRA-værdi indikerer, hvilken behandling der rangerer højest, ud af de behandlinger der er sammenlignet med. RR er beregnet på baggrund af de rater, der er ekstraheret fra studierne (se bilag 5, tabel I).

	OS-estimater		PFS-estimater		Beh.oph.-estimater	
	SUCRA	HR relativ til MP	SUCRA	HR relativ til MP	SUCRA	HR relativ til MP
DaraBorMelPred + dara cont.	-	-	-	-	0,99	0,56 [0,28; 1,09]
LenDex	0,89	0,48 [0,36; 0,64]*	0,60	0,61 [0,46; 0,81]*	0,23	3,27 [2,05; 5,30]*
LenDex cont.	0,81	0,51 [0,38; 0,68]*	0,88	0,49 [0,37; 0,65]*	0,33	2,97 [1,84; 4,88]*
BorMelPredThal + BorThal cont.	0,84	0,49 [0,35; 0,70]*	-	-	0,58	1,93 [1,18; 3,15]*
MelPredThal	0,57	0,61 [0,49; 0,77]*	0,67	0,58 [0,47; 0,73]*	0,22	3,29 [2,42; 4,70]*
BorMelPred	0,44	0,70 [0,58; 0,86]*	-	-	0,82	1,07 [0,74; 1,54]

MelPredLen	-	-	0,19	0,92 [0,67; 1,23]	0,48	2,29 [1,24; 4,60]*
MelPredLen + Len cont.	-	-	0,95	0,42 [0,30; 0,58]*	0,34	2,74 [1,52; 5,40]*
MelVinDoxDex	0,24	0,87 [0,66; 1,15]	0,20	0,91 [0,71; 1,16]	-	-
MelPredThal + Thal cont.	0,14	0,96 [0,81; 1,15]	0,42	0,74 [0,63; 0,88]*	0,15	3,46 [2,45; 5,08]*
MelPred	0,07	1	0,08	1	0,85	1

*statistisk signifikant resultat

OS = samlet overlevelse, PFS = progressionsfri overlevelse, Beh.oph. = behandlingsophør grundet uønskede hændelser, HR = hazard ratio, RR = relativ risiko, cont. = kontinuerligt

For effektmålet PFS var det ikke muligt at inddrage ALCYONE- og GIMEMA-studierne i netværksmetaanalysen. Derfor er data fra disse to studier sammenlignet indirekte ved en Bucher's analyse, vist i tabel 7.

Tabel 6: Indirekte sammenligning af PFS ved DaraBorMelPred + dara kontinuerligt og BorMelPredThal + BorThal kontinuerligt via fælles komparator (BorMelPred) ved Bucher's analyse

	DaraBorMelPred-Dara vs. BorMelPred (ALCYONE, 17 mdr.)	BorMelPredThal-BorThal vs. BorMelPred (GIMEMA, 54 mdr.)	DaraBorMelPred-Dara vs. BorMelPredThal-BorThal
PFS HR [95 % CI]	0,50 [0,38; 0,65]*	0,58 [0,47; 0,71]*	0,86 [0,61; 1,21]

*statistisk signifikant resultat

PFS = progressionsfri overlevelse, HR = hazard ratio

Den højeste SUCRA-værdi, vist i tabel 5, indikerer, hvilken behandling der rangerer højest ud af de behandlinger, der er sammenlignet med. Det er ikke entydigt på tværs af effektmålene, hvilken behandling der er bedst, vurderet ud fra SUCRA-værdierne alene.

Derfor har fagudvalget valgt at tage udgangspunkt i OS som det vigtigste af de tre effektmål, men har samtidig taget højde for PFS, behandlingsophør grundet bivirkninger, livskvalitet samt bivirkningernes alvorlighed og håndterbarhed.

Resultater fra analyserne på OS alene

LenDex, LenDex kontinuerligt og BorMelPredThal + BorThal kontinuerligt har alle tre over 80 % sandsynlighed for at være bedst i netværksmetaanalysen (jævnfør SUCRA-værdierne i tabel 5).

- De tre behandlinger giver henholdsvis 52, 49 og 51 % lavere risiko for at dø sammenlignet med MelPred, dog med en vis usikkerhed (HR 0,48 [0,36; 0,64], 0,51 [0,38; 0,68] og 0,49 [0,35; 0,70], tabel 5).
- Sammenlignet med hinanden i den indirekte analyse, der ligger til grund for netværksmetaanalysen, er der ingen forskel mellem disse behandlingskombinationer (HR henholdsvis 0,98 [0,62; 1,55], 0,95 [0,80; 1,13] og 1,04 [0,66; 1,63]). Disse resultater fremgår af bilag 6, tabel N.
- Den mediane OS for LenDex og LenDex kontinuerligt var henholdsvis 62,3 og 59,1. Den mediane OS for BorMelPred + BorThal kontinuerligt var ikke opnået ved en opfølgningstid på 54 måneder. Disse resultater fremgår af bilag 5, tabel N.

MelPredThal og BorMelPred er næstbedst i netværksmetaanalysen med henholdsvis 57 og 44 % sandsynlighed for at være bedst (jævnfør SUCRA-værdierne i tabel 5).

- De to behandlinger giver henholdsvis 39 og 30 % lavere risiko for at dø, sammenlignet med MelPred, dog med en vis usikkerhed (HR 0,61 [0,49; 0,77] og 0,70 [0,58; 0,86], tabel 5).
- Sammenlignet med hinanden i den indirekte analyse der ligger til grund for netværksmetaanalysen, er der ingen forskel mellem disse behandlingskombinationer (HR 0,88 [0,65; 1,19], bilag 6, tabel N).
- Den mediane OS for MelPredThal lå mellem 44 og 52 måneder (data fra tre studier, bilag 5, tabel I). Den mediane OS for BorMelPred lå mellem 56 og 61 måneder (data fra tre studier, bilag 5, tabel I).

MelVinDoxDex, MelPredThal + Thal kontinuerligt og MelPred er dårligst i netværksmetaanalysen, med henholdsvis 24, 14 og 7 % sandsynlighed for at være bedst (jævnfør SUCRA-værdierne i tabel 5).

- De to førstnævnte reducerer ikke risikoen for at dø, sammenlignet med MelPred (tabel 5). Risikoen for død er højere ved behandling med MelPred i forhold til de øvrige behandlingskombinationer.
- Der er ingen signifikant forskel mellem de tre behandlingskombinationer i den indirekte analyse (bilag 6, tabel N).
- Den mediane OS var henholdsvis 38,3, 29-45 måneder (data fra tre studier, bilag 5, tabel I), og 29-48 måneder (data fra 6 studier, bilag 5, tabel I).

Fagudvalgets vurdering af effektmålet OS alene

- LenDex, LenDex kontinuerligt og BorMelPredThal + BorThal kontinuerligt er de bedste alternativer.
- MelPredThal og BorMelPred er de næstbedste alternativer.
- MelVinDoxDex, MelPredThal + Thal kontinuerligt og MelPred er de dårligste alternativer.

Data for median samlet overlevelse blev ikke opnået i ALCYONE-studiet, men ved en median opfølgningstid på 16,5 måneder var 13 % døde i begge grupper (45 ud af 350 patienter i gruppen, der fik daratumumab (DaraBorMelPred + Dara kontinuerligt) og 48 ud af 356 i kontrolgruppen (BorMelPred)). Fagudvalget mener ikke, at nuværende data for overlevelse giver grundlag for at vurdere effekten af daratumumab i tillæg til BorMelPred samt kontinuerlig behandling efterfølgende.

I MM-015-studiet blev median overlevelse heller ikke opnået, men der var lige mange patienter, der var i live efter 3 år, uanset om de var blevet behandlet med MelPredLen (62 %), MelPredLen + Len kontinuerligt (70 %) eller MelPred (66 %). Fagudvalget mener ikke, at data for overlevelse giver grundlag for at vurdere effekten af lenalidomid som tillæg til MelPred samt kontinuerlig behandling efterfølgende.

Resultater fra analyserne på PFS alene

De to behandlinger MelPredLen + Len kontinuerligt og LenDex kontinuerligt er bedst i netværksmetaanalysen, med henholdsvis 95 og 88 % sandsynlighed for at være bedst:

- De giver henholdsvis 58 og 51 % lavere risiko for at få sygdomsprogression, sammenlignet med MelPred, dog med en vis usikkerhed (henholdsvis HR 0,42 [0,30; 0,58] og 0,49 [0,37; 0,65], tabel 5).
- Sammenlignet med hinanden i den indirekte analyse er der ingen forskel mellem disse behandlingskombinationer (HR 0,85 [0,56; 1,31], bilag 6, tabel O). Der er imidlertid heller ingen forskel fra MelPredThal.
- Den mediane PFS for disse behandlingskombinationer var henholdsvis 31 og 26 måneder (se bilag 5, tabel I).

De tre behandlinger MelPredThal, LenDex og MelPredThal + Thal kontinuerligt er næstbedst i netværksmetaanalysen, med henholdsvis 67, 60 og 42 % sandsynlighed for at være bedst (tabel 5).

- De giver henholdsvis 42, 39 og 26 % lavere risiko for progression, sammenlignet med MelPred, dog med en vis usikkerhed (HR 0,58 [0,47; 0,73], 0,61 [0,46; 0,81] og 0,74 [0,63; 0,88], tabel 5).
- Sammenlignet med hinanden i den indirekte analyse er der ingen forskel mellem disse behandlingskombinationer (HR 1,04 [0,88; 1,24], 1,27 [0,96; 1,67], og 1,22 [0,88; 1,68], bilag 6, tabel O).
- Den mediane PFS for disse behandlingskombinationer var henholdsvis 22-28 måneder (data fra fire studier), 21 og 29-45 måneder (data fra 3 studier) (se bilag 5, tabel I).

MelVinDoxDex, MelPredLen og MelPred er dårligst i netværksmetaanalysen, med henholdsvis 20, 19 og 8 % sandsynlighed for at være bedst (tabel 5).

- De to førstnævnte giver ingen reduceret risiko for at dø, sammenlignet med MelPred (tabel 5).
- Der er ingen forskel mellem dem i den indirekte analyse (bilag 6, tabel N).
- Den mediane PFS for de tre behandlinger var henholdsvis 19 måneder, ikke nået ved 30 måneder og 11-19 måneder (data fra fem studier, bilag 5, tabel I).

Den indirekte analyse for PFS (tabel 6) viser, at der ikke er forskel på de to behandlinger, der ikke kunne indgå i netværksmetaanalysen for dette effektmål (DaraBorMelPred + Dara kontinuerligt og BorMelPred + BorThal kontinuerligt (HR 0,86 [0,61; 1,21])). De to behandlingskombinationer giver henholdsvis 50 og 42 % lavere risiko for at få sygdomsprogression sammenlignet med BorMelPred, dog med en vis usikkerhed (henholdsvis HR 0,50 [0,38; 0,65] og HR 0,58 [0,47; 0,71]). Den mediane PFS blev ikke nået ved opfølgning efter 18 måneder med DaraBorMelPred + Dara kontinuerligt. For BorMelPred + BorThal kontinuerligt var den mediane PFS 35,3 måneder. Effekterne af disse behandlingskombinationer er dermed af samme størrelsesorden som de to behandlinger der i netværksanalysen havde størst sandsynlighed for at være bedst (MelPredLen + Len kontinuerligt og LenDex kontinuerligt). Vurderet ud fra PFS har disse fire behandlingskombinationer derfor lige god effekt.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet PFS alene

- MelPredLen + Len kontinuerligt, LenDex kontinuerligt, DaraBorMelPred + Dara kontinuerligt og BorMelPred+BorThal kontinuerligt er de bedste alternativer.
- MelPredThal, LenDex og MelPredThal + Thal. er de næstbedste alternativer.

- MelVinDoxDex, MelPredLen og MelPred er de dårligste alternativer.

Resultater fra analyserne på behandlingsophør grundet uønskede hændelser alene

De tre behandlinger DaraBorMelPred + Dara kontinuerligt, BorMelPred og MelPred er bedst i netværksmetaanalysen, med henholdsvis 99, 85 og 82 % sandsynlighed for at være bedst

- De to førstnævnte giver dog ikke signifikant lavere risiko for behandlingsophør grundet uønskede hændelser, sammenlignet med MelPred (HR 0,56 [0,28; 1,09] og 1,07 [0,74; 1,54], tabel 5).
- Sammenlignet med hinanden i den indirekte analyse er der forskel mellem DaraBorMelPred + Dara kontinuerligt og BorMelPred (HR 1,91 [1,09; 3,46]), men ingen forskel i de øvrige sammenligninger (HR 0,561 [0,28; 1,09] og 1,07 [0,74; 1,54], bilag 6, tabel P).
- Andelen af uønskede hændelser var henholdsvis 4,9 %, 9-17 % (data fra tre studier) og 3-25 % (data fra syv studier), bilag 5, tabel I.
- Fagudvalget bemærker, at der i ALCYONE-studiet er 4,9 %, der ophører behandlingen med DaraBorMelPred + Dara grundet uønskede hændelser, mens 9,3 % ophører i kontrolarmen (BorMelPred). Det er generelt et lavt niveau, sammenlignet med de øvrige behandlingskombinationer. For LenDex og LenDex kontinuerligt er det henholdsvis 13 og 12 %, der ophører behandlingen grundet uønskede hændelser, mens det for BorMelPredThal + Thal kontinuerligt er 30 %. Årsagen til de lave rater i ALCYONE-studiet hænger måske sammen med, at dette studie ikke inkluderer patienter med dårlig nyrefunktion. Fagudvalget bemærker desuden, at der er flere, der får alvorlige uønskede hændelser blandt patienter, der får DaraBorMelPred + Dara kontinuerligt (41,6 vs. 32,5 %).

De 4 behandlinger BorMelPredThal + BorThal kontinuerligt, MelPredLen, MelPredLen + Len kontinuerligt og LenDex kontinuerligt er næstbedst i netværksmetaanalysen, med henholdsvis 58, 48, 34 og 33 % sandsynlighed for at være bedst (tabel 5).

- Alle behandlingskombinationer giver en højere risiko for behandlingsophør grundet uønskede hændelser sammenlignet med MelPred, dog estimeret med meget stor usikkerhed (HR 1,93 [1,18; 3,15], 2,29 [1,24; 4,60], 2,74 [1,52; 5,40] og 2,97 [1,84; 4,88], tabel 5).
- Sammenlignet med hinanden i den indirekte analyse er der ingen forskel mellem disse behandlingskombinationer (bilag 6, tabel P).
- Andelen af uønskede hændelser var henholdsvis 30, 18, 21 og 12 % (bilag 5, tabel I).

De tre LenDex, MelPredThal og MelPredThal + Thal kontinuerligt er dårligst i netværksmetaanalysen, med henholdsvis 23, 22 og 15 % sandsynlighed for at være bedst (tabel 5).

- De giver alle en højere risiko for behandlingsophør grundet uønskede hændelser sammenlignet med MelPred, dog estimeret med meget stor usikkerhed (HR 3,27 [2,05; 5,30], 3,29 [2,42; 4,70] og 3,46 [2,45; 5,08], tabel 5).
- Sammenlignet med hinanden i den indirekte analyse er der ingen forskel mellem disse behandlingskombinationer (bilag 6, tabel P).
- Andelen af uønskede hændelser var henholdsvis 13 %, 14-81 % (data fra fem studier) og 12-32 % (data fra tre studier) (bilag 5, tabel I).

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser, alene

- DaraBorMelPred + Dara kontinuerligt, BorMelPred og MelPred er de bedste alternativer.
- BorMelPredThal + BorThal kontinuerligt, MelPredLen, MelPredLen + Len kontinuerligt og LenDex kontinuerligt er de næstbedste alternativer.
- LenDex, MelPredThal og MelPredThal + Thal kontinuerligt er de dårligste alternativer.

Fagudvalget bemærker

- Generelt mangler der information om studiepopulationerne i forhold til cytogenetik og nyrepåvirkning. Dette er faktorer, som kan påvirke effekten, og som derfor bør indgå i vurderingen af behandlingskombinationerne.
- GIMEMA- og HOVON 49-studierne har umiddelbart en lavere andel med ISS sygdomsstadie III (17-19 % i forhold til 29-50 % i de øvrige studier). Der er dog også omkring en fjerdedel, hvor sygdomsstadiet ikke er angivet i disse studier, så det er svært at vurdere betydningen af dette. Det studie med den højeste andel med ISS sygdomsstadie III er MM-015.
- ALCYONE-studiets design gør det svært at fortolke resultaterne. Idet daratumumab bliver givet både som tillægs- og vedligeholdelsesbehandling kan det ikke vurderes, hvad effekten skyldes, og hvorvidt den samme effekt kunne være opnået med enten tillægs- eller vedligeholdelsesbehandling. Desuden er opfølgningstiden relativt kort (18 måneder), hvilket bidrager til usikkerhed om data.
- BorMelPred indgår som behandling i kontrolgruppen i både ALCYONE- og GIMEMA-studierne, men effekten af denne behandlingskombination er dårligst i ALCYONE-studiet vurderet på PFS (18,1 vs. 24,8 måneder), på trods af at disse patienter generelt har bedre nyrefunktion. BorMelPred gives som interventionsbehandling i VISTA-studiet, hvor den mediane OS er lavere end i GIMEMA-studiet (56,4 vs. 60,6). Forklaringen kan måske findes i forskelle på dosering og administration af bortezomib:
 - ALCYONE: s.c. 1,3 mg/m², 1 gang/uge i første cyklus, ellers 2 gange/uge
 - GIMEMA: i.v. 1,3 mg/m² i 8 dage i cyklus 1-4 og 4 dage i cyklus 5-9
 - VISTA: i.v. 1,3 mg/m², 8 dage i cyklus 1-4, og 4 dage i cyklus 5-9
- Der er variation i andelen med højrisiko cytogenetik: GIMEMA-studiet har 17 % med t(4;14) i forhold til 1,3 % i MM-015-studiet og tilsvarende for deletion17, hvor det er 17 % i forhold til 3,9 %.
- Med hensyn til alder er patienterne i IFM01/01-studiet med en medianalder på 78 år ældre end i de øvrige studier, hvor medianalderen er 71-72 år.
- I ALCYONE-studiet har patienterne en lidt bedre nyrefunktion i forhold til de andre studier, da de ekskluderer de, der har creatinin-clearance < 40 ml/min på trods af, at både bortezomib og daratumumab godt kan gives til nyresyge patienter.

6.3.6 Resultater: første relapsbehandling til patienter som tidligere er behandlet med HDT/STS

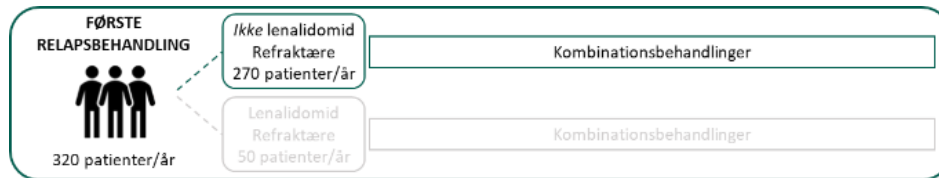
Ved første relaps hos patienter, som tidligere er behandlet med HDT/STS, bør det altid overvejes, om patienten havde et godt respons tidligere og er kandidat til behandling med HDT/STS igen, vurderet ud fra alder, komorbiditeter, funktionsniveau og toksicitet ved første behandling med HDT/STS. I så fald vil man altid tilbyde patienten at gentage HDT/STS, forudgået af fornyet

induktionsbehandling. Fagudvalget har erfaring for, at en del (ca. 30 %) af de patienter der tidligere har fået en HDT/STS og som får relaps efter mindst 18 måneder, er kandidater til en ny HDT/STS. Der blev fundet ét studie, som understøtter effekten af at gentage HDT/STS:

- Myeloma X relapse-studiet fra 2014 [43] har undersøgt effekten af at gentage HDT/STS hos patienter, som oplever sygdomsforværring mindst 18 måneder efter den første HDT/STS, sammenlignet med cyklofosamid. Det gav en bedre median PFS (19 måneder [95 % CI 16-25] vs. 11 måneder [9-11]), men ingen signifikant forskel på andelen der fortsat var i live efter tre år (80,3 % [69,3; 91,2] vs. 62,9 % [46,6; 79,2]). Der var væsentligt flere bivirkninger ved HDT/STS, men det konkluderes i studiet, at de positive effekter opvejer disse. Resultater fra studiet fremgår af bilag 5, tabel J.

Til de patienter, der ikke vurderes at være kandidater til at gentage HDT/STS, vælges blandt de medicinske behandlingsalternativer, som fagudvalget har vurderet i de følgende afsnit.

6.3.7 Resultater: første relapsbehandling til patienter som ikke er lenalidomidrefraktære



Fagudvalgets samlede vurdering

Fagudvalget vurderer på baggrund af evidensgrundlaget samt kliniske overvejelser, at DaraLenDex er førstevalg, og at dette gælder for ca. 80 % af populationen af patienter, der ikke er refraktære overfor lenalidomid (ca. 215 patienter årligt).

Fagudvalget lægger vægt på at PFS er signifikant bedre med DaraLenDex frem for de øvrige alternativer. Fagudvalget understreger at PFS ikke udelukkende skal ses som et surrogatmål for overlevelse, men at progressionsfrie perioder har betydning for patienternes livskvalitet og funktion.

DaraLenDex bør ikke være førstevalg til patienter med svært nedsat lungefunktion, der ikke tåler daratumumab på grund af risikoen for infusionsrelaterede reaktioner ved første infusion. For de resterende ca. 20 % af patienterne er der mulighed for behandling med en af de øvrige kombinationsbehandlinger (EloLenDex, CarLenDex, IxaLenDex).

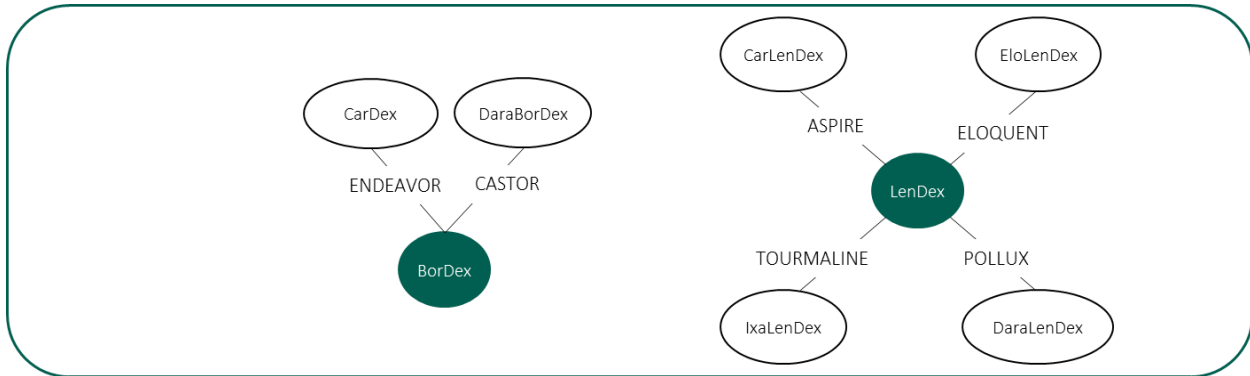
EloLenDex og CarLenDex kan ligestilles til disse patienter, men behandling med CarLenDex udelukker dog senere behandling med CarDex.

Ved progression efter DaraLenDex kan CarDex anvendes, inden behandlingsmulighederne til patienter med relaps efter mindst 2 tidligere behandlinger tages i brug.

Patientpopulationen defineres ved at have komorbiditet, der sammen med toksicitet og patientpræferencer, herunder påvirkninger af livskvalitet, bliver afgørende for behandlingsvalget. Det anbefales ikke at anvende LenDex rutinemæssigt.

Baggrund for vurderingen

Der blev identificeret 6 studier publiceret i 10 artikler. To af studierne er også brugt til besvarelsen af det kliniske spørgsmål angående første relapsbehandling til lenalidomidrefraktære patienter. De øvrige 4 studier kan kædes sammen i en netværksmetaanalyse med den fælles komparator LenDex, som sammenligner effekten af de behandlingskombinationer, der indeholder lenalidomid (figur 4).



Figur 4. Oversigt over studier vedrørende anden relapsbehandling til patienter der ikke er lenalidomidrefraktære. Hvid cirkel angiver interventionen i studierne, og farvet cirkel angiver fælles komparator.

Netværksmetaanalysens resultater: Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse og behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Resultatet af netværksmetaanalysen ses i tabel 7. Her er SUCRA-værdierne samt de relative effektestimater for sammenligninger af effektmålene OS, PFS og behandlingsophør grundet uønskede hændelser, udtrykt som hazard ratio eller relativ risiko i forhold til den fælles komparator LenDex, angivet. De absolutte effektestimater fremgår af bilag 5, tabel K. Den højeste SUCRA-værdi indikerer, hvilken behandlingskombination i netværksmetaanalysen der rangerer højest. Det er ikke entydigt på tværs af effektmålene, hvilken behandlingskombination der er bedst, vurderet ud fra SUCRA alene.

Derfor har fagudvalget valgt at tage udgangspunkt i OS som det vigtigste af de tre effektmål, men har samtidig taget højde for PFS, behandlingsophør grundet bivirkninger, livskvalitet samt bivirkningernes alvorlighed og håndterbarhed.

Tabel 7: SUCRA-værdier samt relative effektestimater for de indirekte sammenligninger i netværksmetaanalysen. For hvert effektmål er de behandlingskombinationer, der vurderes at være bedst ud fra SUCRA og relative estimater, fremhævet med fed skrift. Den højeste SUCRA-værdi indikerer, hvilken behandling der rangerer højest ud af de behandlinger, der er sammenlignet med. RR er beregnet på baggrund af de rater, der er ekstraheret fra studierne (bilag 5, tabel K).

	OS-estimer		PFS-estimer		Beh.oph.-estimer	
	Middel SUCRA	HR relativt til LenDex	Middel SUCRA	HR relativt til LenDex	Middel SUCRA	RR relativt til LenDex
DaraLenDex (POLLUX)	0,85	0,64 [0,40 to 1,02]	1,00	0,41* [0,30 to 0,53]	0,44	0,99 [0,64 to 1,53]
EloLenDex (ELOQUENT-2)	0,62	0,78 [0,63 to 0,94]	0,47	0,71 [0,59 to 0,86]	0,92	0,69 [0,44 to 1,10]
CarLenDex (ASPIRE)	0,60	0,79 [0,66 to 0,94]	0,62	0,66 [0,55 to 0,79]	0,60	0,91 [0,69 to 1,20]
IxaLenDex (TOURMALINE)	0,34	0,90 [0,62 to 1,32]	0,40	0,74 [0,59 to 0,93]	0,13	1,20 [0,85 to 1,71]

LenDex	0,08	1	0,00	1	0,41	1
---------------	------	---	------	---	------	---

**HR for PFS ved behandling med DaraLenDex i forhold til LenDex er statistisk signifikant bedre end de øvrige alternativer.*

Resultater for OS alene

- EloLenDex og CarLenDex er signifikant bedre end den fælles komparator LenDex. Vurderet ud fra HR punkttestimatet er DaraLenDex det bedste alternativ, men der er stor usikkerhed ved resultatet. Behandlingerne er henholdsvis 36, 22 og 21 % bedre end LenDex (tabel 7).
- Der er ingen forskel mellem DaraLenDex, EloLenDex, CarLenDex og IxaLenDex, når disse sammenlignes indirekte (bilag 6, tabel Q).
- For DaraLenDex er den mediane OS ikke opnået ved 13 måneders opfølgning. For IxaLenDex er der ikke angivet absolutte estimater for OS. For både CarLenDex og EloLenDex er den mediane OS 48 måneder. Her er den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder opnået, sammenlignet med komparator (LenDex) i studierne (bilag 5, tabel K).

Fagudvalgets vurdering af effektmålet OS alene

For effektmålet OS vurderer fagudvalget, at:

- DaraLenDex, EloLenDex og CarLenDex har lige god effekt.
- IxaLenDex kan overvejes.
- LenDex er det dårligste alternativ.

Resultater fra PFS alene

- Alle alternativerne er signifikant bedre end LenDex. DaraLenDex er imidlertid også signifikant bedre end de øvrige alternativer, når disse sammenlignes indirekte, dog med en vis usikkerhed (omkring 50 % bedre, se bilag 6, tabel R).
- For CarLenDex, EloLenDex og IxaLenDex er PFS mellem 19 og 26 måneder, og den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder er opnået i forhold til komparatoren, LenDex. PFS for LenDex varierer mellem 14 og 17 måneder. For DaraLenDex er den mediane PFS ikke nået ved 25 måneders opfølgning, så forskellen i forhold til komparator kan ikke beregnes (bilag 5, tabel K).

Fagudvalgets vurdering af effektmålet PFS alene

For effektmålet PFS vurderer fagudvalget, at:

- DaraLenDex er det bedste alternativ.
- EloLenDex, CarLenDex og IxaLenDex har lige god effekt.
- LenDex er det dårligste alternativ.

Resultater fra analyserne på behandlingsophør grundet uønskede hændelser alene

- DaraLenDex, EloLenDex, CarLenDex og IxaLenDex er alle signifikant bedre end LenDex (tabel 7).
- EloLenDex er 44 % bedre end IxaLenDex, når de sammenlignes indirekte, dog med stor usikkerhed (bilag 6, tabel Z). Den absolutte forskel mellem de to er ca. 7 procentpoint (bilag 5, tabel K).

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser alene
For effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser vurderer fagudvalget, at:

- DaraLenDex, EloLenDex, CarLenDex og IxaLenDex adskiller sig ikke fra hinanden.
- LenDex er det dårligste alternativ.

Resultater for Livskvalitet

Livskvalitet er opgjort med EORTC QLQ-C30 som ændring fra baseline til endt behandling (18 cykler a 28 dage) i studierne ASPIRE, ELOQUENT-2 og TOURMALINE. Kun data fra ASPIRE viste en statistisk signifikant forskel ved behandling med CarLenDex frem for LenDex (ca. 6 point, aflæst fra graf i supplerende materiale til artiklen), som dog ikke overskred den i protokollen definerede klinisk relevante forskel på 10 point.

Klinisk vurdering

I tillæg til de statistiske resultater baserer sammenligningen af behandlingsmulighederne sig på den kliniske vurdering, herunder fagudvalgets erfaringer med lægemidlernes effekt og bivirkninger samt hensyn til patientpræferencer (se desuden afsnit 6.3.10 om bivirkninger).

Fagudvalgets kliniske erfaring med elotuzumab og ixazomib er begrænset, hvorimod kendskabet til daratumumab og carfilzomib er større. Den nuværende anvendelse af DaraLenDex baserer sig dels på POLLUX-studiets resultater: Data fra dette studie er ikke modne ved en opfølgningstid på 25,4 måneder, hvilket svarer til en median PFS, der med rimelighed kan forventes at blive bedre end resultaterne for ASPIRE-studiet, og som allerede har overgået resultaterne i ELOQUENT-2-studiet. Dette stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring og bakkes op af resultaterne fra netværksmetaanalysen, hvor hazard ratio'en for PFS-estimatet i POLLUX-studiet er det eneste signifikante.

På trods af risikoen for infusionsrelaterede reaktioner ved første infusion med DaraLenDex oplever fagudvalget generelt, at kombinationen efterfølgende er mindre toksisk. Der er færre kardielle bivirkninger af grad 3 og 4 ved behandling med DaraLenDex, hvilket fagudvalget vurderer som betydningsfuldt. Derudover viser bivirkningsprofilerne ikke markante forskelle mellem DaraLenDex, EloLenDex og CarLenDex (se oversigt over uønskede hændelser rapporteret i studierne, bilag 7).

Behandling med DaraLenDex kræver færre ambulante besøg end CarLenDex og EloLenDex, hvilket foretrækkes af både klinikere og patienter. Med hensyn til patientpræference kan der være et ønske om en tabletbehandling så som ixazomib, hvorimod elotuzumab, daratumumab og carfilzomib er intravenøse behandlinger, der gives med forskellig hyppighed. Af de intravenøse lægemidler er carfilzomib det lægemiddel, som fordrer det højeste antal besøg på hospitalet til behandling. Fagudvalget har erfaret, at mange patienter finder CarLenDex mindre attraktivt på baggrund af de hyppigere ambulante besøg til carfilzomibinfusioner og risikoen for kardielle bivirkninger. IxaLenDex har den fordel, at der er tale om et rent peroralt regime, men fagudvalget har erfaret, at flere må stoppe behandlingen grundet bivirkninger.

Patienter med relaps efter mindst én tidligere behandling, der ikke er refraktære overfor lenalidomid, kan både få lenalidomidholdige og bortezomibholdige behandlingskombinationer. Meget få patienter vil være refraktære overfor bortezomib efter primær behandling, men enkelte

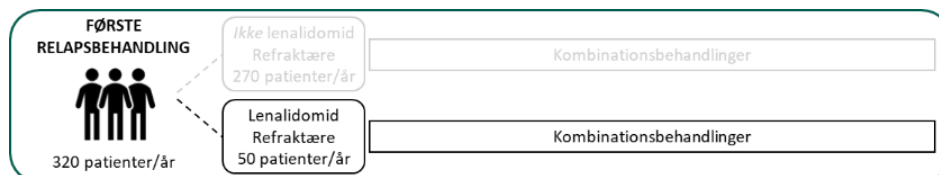
patienter vil ikke være kandidater til bortezomib grundet neuropati. Da analyserne ikke giver et statistisk grundlag for at sammenligne på tværs af netværket med lenalidomidholdige behandlingskombinationer og behandlinger, der indeholder bortezomib, vil fagudvalgets kliniske vurdering ligge til grund for vurderingen på tværs af de to grupper.

Til patienter, der første gang skal behandles efter relaps, vil valget af behandling skulle træffes mellem førstevalgene fra hver af de to grupper, DaraLenDex, og DaraBorDex. Fagudvalget vurderer, ud fra resultaterne fra POLLUX (DaraLenDex vs. LenDex) og CASTOR (DaraBorDex vs. BorDex), at DaraLenDex er en bedre behandling end DaraBorDex med hensyn til PFS, når der ses på absolutte tal (ikke nået ved 25 måneder vs. 16 måneder, bilag 7). Det skyldes primært, at risikoen for progression er mindre med LenDex end BorDex. Den relative effekt af at tillægge daratumumab til enten LenDex eller BorDex er derimod den samme med cirka 60 % reduktion i risikoen for progression. Der er ikke tilstrækkeligt med data på OS til at sandsynliggøre, om effekten på PFS også afspejles i OS.

Fagudvalget finder, at resultaterne for livskvalitet ikke giver anledning til at ændre konklusionerne.

Fagudvalget bemærker, at behandling med DaraLenDex som førstevalg til patienter med relaps efter mindst én tidligere behandling udelukker efterfølgende behandlinger med lenalidomid, idet DaraLenDex anbefales fortsat til sygdomsprogression eller toksicitet. Derfor vil EloLenDex, IxaLenDex og CarLenDex ikke være mulige senere behandlingsalternativer, mens CarDex fortsat vil være en mulighed.

6.3.8 Resultater: første relapsbehandling til patienter som er lenalidomidrefraktære



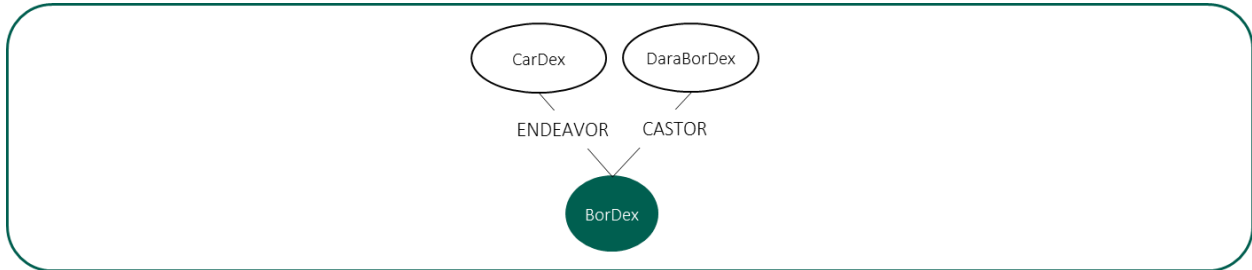
Fagudvalgets samlede vurdering

Fagudvalget vurderer på baggrund af evidensgrundlaget og kliniske overvejelser, at DaraBorDex bør være førstevalg, og at dette gælder for 70 % af populationen (ca. 35 patienter årligt).

Baggrunden for, at ikke alle patienter bør tilbydes behandlingen, er, at DaraBorDex ikke bør være førstevalg til patienter med svært nedsat lungefunktion, da disse patienter ikke tåler daratumumab på grund af risikoen for infusionsrelaterede reaktioner ved første infusion. Det bør heller ikke være førstevalg til patienter, der efter primærbehandling er refraktære overfor eller har oplevet svære bivirkninger under behandling med bortezomib, inklusive perifer neuropati. Ved progression efter DaraBorDex kan CarDex anvendes, inden behandlingsmulighederne til patienter med relaps efter mindst to tidligere behandlinger tages i brug. Det anbefales ikke at anvende BorDex rutinemæssigt.

Baggrund for vurderingen

Der blev identificeret to studier publiceret i tre artikler, der sammenligner de tre mulige behandlingsvalg til denne patientpopulation (figur 5). De to studier havde den fælles komparator BorDex, og de tre behandlinger kunne derfor sammenlignes ved en indirekte analyse.



Figur 5. Oversigt over studier der sammenligner første relaps behandling til patienter, der er lenalidomidrefraktære. Hvid cirkel angiver interventionen i studierne, og farvet cirkel angiver den fælles komparator.

Overlevelse, progressionsfri overlevelse og behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Tabel 7 giver en oversigt over de relative effektestimater for direkte og indirekte sammenligninger mellem interventionerne CarDex og DaraBorDex overfor den fælles komparator BorDex. De absolutte effektestimater fremgår af bilag 5, tabel L.

Tabel 8. Relative effektestimater for de direkte sammenligninger og den indirekte sammenligning mellem CarDex og DaraBorDex. Den relative risiko (RR) er beregnet på baggrund af de rater, der er ekstraheret fra studierne (se bilag 5, tabel L).

<i>Resultater fra de kliniske studier: direkte sammenligninger med BorDex</i>			
	OS HR relativ til BorDex	Median PFS HR relativ til BorDex	Beh.oph. RR relativ til BorDex
DaraBorDex (CASTOR)	88 vs. 85 % efter 7 måneder HR 0,77 [0,47; 1,26]	16,7 vs. 7,1 mdr. HR 0,31* [0,24; 0,39]	7,8 vs. 9,7 % RR 0,81 [0,79; 1,30]
CarDex (ENDAVOR)	median 47,6 vs. 40 mdr. HR 0,79* [0,65; 0,96]	18,7 vs. 9,4 mdr. HR 0,53* [0,44; 0,65]	20,7 vs. 20,6 % RR 1,01 [0,45; 1,44]
<i>Indirekte sammenligning af DaraBorDex og CarDex ved Bucher's analyse</i>			
	Median OS HR relativ til DaraBorDex	Median PFS HR relativ til DaraBorDex	Beh.oph. estimater RR relativ til DaraBorDex
CarDex	1,03 [0,60; 1,74]	1,71 [1,25; 2,33]	1,25 [0,66; 2,35]

*statistisk signifikant resultat

OS = samlet overlevelse, PFS = progressionsfri overlevelse, Beh.oph. = behandlingsophør grundet uønskede hændelser, HR = hazard ratio, RR = relativ risiko, i.n. = ikke nået

Resultater fra analyserne på OS alene (tabel 8)

- Der er ingen forskel mellem DaraBorDex og BorDex målt på andelen, der ved en opfølgningstid på 7 måneder fortsat var i live (88 og 85 %).
- Der er ingen forskel mellem DaraBorDex og CarDex, når disse sammenlignes indirekte.
- CarDex er 21 % bedre end BorDex, svarende til syv måneders længere levetid ved opfølgning efter 37 måneder, dog med en vis usikkerhed. Det overstiger den mindste klinisk relevante forskel på tre måneder.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet OS

Fagudvalget vurderer, at DaraBorDex og CarDex har lige god effekt målt på overlevelse, og at BorDex er det dårligste alternativ af de tre behandlingsmuligheder.

Resultater fra analyserne på PFS alene (tabel 8)

- Både DaraBorDex og CarDex giver en signifikant bedre PFS end BorDex, henholdsvis 69 og 47 % bedre.
- DaraBorDex er signifikant bedre end CarDex, når disse sammenlignes indirekte.
- Den absolutte forskel mellem DaraBorDex og CarDex er på to måneder, hvilket ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet PFS

Fagudvalget vurderer, at DaraBorDex og CarDex har lige god effekt målt på PFS, og at BorDex er det dårligste alternativ af de tre behandlingsmuligheder.

Resultater fra analyserne på behandlingsophør grundet uønskede hændelser alene (tabel 8)

De tre behandlingskombinationer adskiller sig ikke i forhold til hinanden. Målt i absolutte tal er der færre, der ophører behandlingen i CASTOR-studiet, men det gælder både for DaraBorDex og BorDex. Det kan skyldes, at studiepopulationen i CASTOR-studiet har en bedre almen tilstand end populationen i ENDEAVOR-studiet, men der er ingen tilgængelige oplysninger, som kan underbygge dette. Det kan også skyldes, at opfølgningstiden i CASTOR-studiet er meget kort (7 måneder), sammenlignet med 37 måneder i ENDEAVOR-studiet.

Fagudvalgets vurdering af effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Fagudvalget vurderer, at de tre behandlingsmuligheder DaraBorDex, CarDex og BorDex har lige god effekt målt på behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Resultater for livskvalitet

Kun CASTOR-studiet rapporterede data for livskvalitet. Der var ingen forskel i livskvalitet ved behandling med henholdsvis DaraBorDex og BorDex, målt med spørgeskemaerne EORTC QLQ-C30 og EQ-5D. Der fandtes ikke data for livskvalitet ved behandling med CarDex.

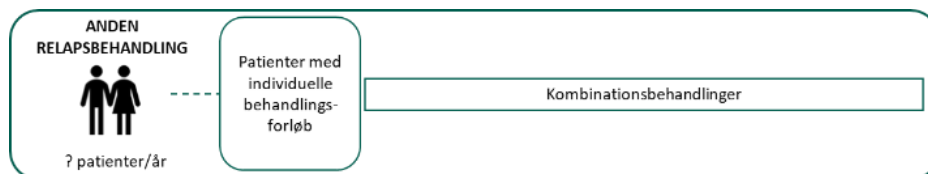
Klinisk vurdering

Baseret på effektestimaterne for de direkte sammenligninger og den formelle indirekte analyse vurderer fagudvalget, at behandlingerne DaraBorDex og CarDex har lige god effekt.

I fagudvalgets kliniske vurdering lægges vægt på at bevare så mange efterfølgende behandlingsmuligheder som muligt, og da carfilzomib anvendes til progression, udelukker CarDex efterfølgende behandlingsalternativer indeholdende proteasomhæmmerne carfilzomib, ixazomib og bortezomib. I behandlingen med DaraBorDex anvendes bortezomib de første 24 uger og ikke til progression, hvorfor det ikke udelukker efterfølgende behandlingsmuligheder indeholdende proteasomhæmmere inklusive carfilzomib.

I klinisk praksis anvendes DaraBorDex oftest som førstevalg. Dette er baseret på ønsket om at bevare flest mulige behandlingsvalg i senere linjer samt en erfaring for færre bivirkninger, hvoraf kardielle bivirkninger er den største bekymring (bilag 7). Desuden er administrationen mindre tidskrævende, idet der efter de første 24 uger ikke længere gives bortezomib, og der er markant færre infusioner med daratumumab i forhold til carfilzomib [1].

6.3.9 Resultater: anden relapsbehandling



Fagudvalgets samlede vurdering

Valget af behandling, når patienten allerede har gennemgået to eller flere behandlinger, træffes i dialog med patienten og afhænger i høj grad af patientens alder, tidligere behandlinger, komorbiditet og administrationsform af lægemidlerne. Idet valget af behandling er så individuelt, er det ikke muligt at ligestille behandlingsmulighederne til patienter med relaps efter mindst to tidligere behandlinger.

Fagudvalget vurderer, at følgende behandlinger bør overvejes:

- Pomalidomid + dexamethason
- Daratumumab
- Pomalidomid + cyklofosamid + dexamethason

Fagudvalget vurderer, at følgende behandling ikke bør anvendes rutinemæssigt på grund af bivirkninger:

- Thalidomid + dexamethason

Fagudvalget vurderer, at følgende behandlinger ikke bør anvendes:

- Panobinostat + bortezomib + dexamethason
- Bortezomib + pegyleret liposomal doxorubicin
- Bortezomib + dexamethason + pegyleret liposomal doxorubicin

Baggrund for vurderingen

Der blev identificeret syv kliniske studier, publiceret i ti artikler. En oversigt over studierne og effektestimaterne rapporteret i studierne fremgår af bilag 5, tabel M.

Det er ikke muligt at lave en indirekte sammenligning af de behandlinger, der er undersøgt i studierne, da der ikke er en fælles komparator. Derudover er de inkluderede patientpopulationer så forskellige, at der heller ikke kan foretages en narrativ sammenligning. Derfor er vurderingen af behandlingskombinationerne lavet på baggrund af fagudvalgets kliniske erfaring. Når det ikke er muligt at lave en sammenligning ud fra de definerede effektmål, bliver de kendte bivirkningsprofiler for de forskellige behandlingskombinationer betydningsfulde for vurderingen.

Der er betydelige forskelle på de inkluderede studier, som må tages i betragtning, når de forskellige behandlinger vurderes. Med hensyn til antallet af tidligere behandlinger skiller PANORAMA-studiet (PanBorDex) sig ud med kun 1-3 tidligere behandlinger, og i studiet af Hjort et al. er de tidligere behandlinger ikke beskrevet. Derudover er der stor forskel på, hvor mange patienter der har deltaget i de enkelte studier.

Sammenligninger med pomalidomidholdige kombinationer

Til at vurdere effekten af PomDex blev der identificeret tre studier, hvor PomDex sammenlignes med henholdsvis pomalidomid alene (MM-002), dexamethason alene (MM-003) eller PomDex i kombination med cyklofosamid (Baz et al.). Patienterne var behandlet med mellem 2 og 18 foregående behandlinger. Medianen for overlevelse ligger mellem 13,1 og 16,8 måneder ved behandling med PomDex, og forskellen er kun signifikant i det ene studie, hvor komparator er dexamethason. Den samlede overlevelse er lidt højere i de små studier (16,5 og 16,8 måneder), hvorimod studiet med mange patienter har lavere median (13,1). Den mediane PFS er signifikant bedre for PomDex (omkring 4 måneder) i forhold til pomalidomid alene (2,7 måneder) og dexamethason alene (1,9 måneder). Der er ikke signifikant forskel på PFS ved behandling med PomCyDex (9,5 måneder) sammenlignet med PomDex (4,4 måneder) – dog er dette undersøgt i et studie med meget få patienter. For OS blev medianen ikke opnået for PomCyDex; for PomDex var medianen 16,8 måneder. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser ligger på 3-9 % for behandlingerne indeholdende pomalidomid.

Behandlingen med PomCyDex vurderes af fagudvalget at være mere effektiv end PomDex alene, ud fra responsraterne. Da cyklofosamid tolereres forholdsvis godt og ikke har så mange bivirkninger, vurderer fagudvalget, at denne behandlingskombination ofte vil være førstevalg. Patienter med relaps efter mindst 2 tidligere behandlinger har ofte været igennem mange i.v.-behandlinger, og da PomCyDex gives peroralt, er dette endnu en grund til, at denne behandling foretrækkes.

Sammenligninger med daratumumab

Til vurdering af daratumumab er der identificeret et enkelt studie, hvor patienterne har modtaget 2-14 tidligere behandlinger. Resultaterne fra studiet er højst usikre, idet den ene randomiserede gruppe (8 mg/kg) udgik undervejs. Data er således observationelle. Medianen for overlevelse ligger på 17,5 måneder og for PFS på 3,7 måneder ved behandling med 16 mg/kg daratumumab. Behandlingsophør pga. uønskede hændelser er ikke rapporteret, men fagudvalget vurderer, at behandlingen med daratumumab ikke er bivirkningstung. Daratumumab er således et godt behandlingsvalg, vurderet på den toksikologiske profil. Som behandlingsmulighed til patienter med relaps efter mindst to tidligere behandlinger er daratumumab imidlertid kun anvendelig til patienter, som ikke tidligere har modtaget behandling indeholdende daratumumab. Idet daratumumab vinder frem som behandling på de tidligere linjer, vurderes det, at der fremadrettet vil være få patienter, der får daratumumab i 3. linje.

Sammenligninger med bortezomibholdige behandlinger

Nedenstående behandlingskombinationer med bortezomib anvendes sjældent, da de er forbundet med betydelige bivirkninger.

Panobinostat + bortezomib + dexamethason (PanBorDex)

Til vurdering af PanBorDex er der identificeret et enkelt studie, hvor patienterne tidligere har modtaget mellem en og tre behandlinger. Her ses en median PFS på 11,9 måneder, som er signifikant bedre end 8,3 måneder ved placebo + BorDex. For samlet overlevelse er der ingen signifikant forskel.

Toksiciteten ved panobinostat er høj, hvilket er afspejlet i raten for behandlingsophør i studiet; 34 % for PanBorDex, sammenlignet med 18 % for placebo + BorDex. Derfor anvendes behandlingen sjældent.

Bortezomib + dexamethason + doxorubicin (BorDexDox), bortezomib + doxorubicin (BorDox)

Der er ikke identificeret randomiserede studier til vurdering af BorDexDox. Der blev identificeret ét studie, som undersøgte effekten af BorDox sammenlignet med Bor [44]. I studiet blev anvendt pegyleret liposomal doxorubicin. Fagudvalget vurderer imidlertid, at pegyleret liposomal doxorubicin ikke anvendes i dansk klinisk praksis på grund af toksicitet, hvorfor der ikke er foretaget yderligere vurdering af behandlinger indeholdende pegyleret liposomal doxorubicin.

Sammenligninger med thalidomidholdige behandlinger

Der er fundet to studier til vurdering af ThalDex, men patienternes tidligere behandling er ikke velbeskrevet. Det mindste af de to studier rapporterer samlet overlevelse, hvor der ikke er signifikant forskel på ThalDex og BorDex. Medianen for PFS er bedre for BorThalDex frem for ThalDex, mens der ikke er signifikant forskel på ThalDex og BorDex. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser er rapporteret i det ene studie, hvor andelen, der ophører ved BorThalDex, er højere end ved ThalDex (28 % vs. 9 %).

Fagudvalget har erfaring for, at ThalDex gives meget sjældent, da thalidomid giver mange bivirkninger, herunder neurotoksicitet, som kan være irreversibel. Toksiciteten er dog dosisafhængig, og thalidomid gives i dag i lavere doser end tidligere. Derudover kan der være tvivl om effekten af thalidomid for patienter, der tidligere har modtaget lenalidomid.

Helbredsrelateret livskvalitet

Et af de inkluderede studier (Hjorth et al.) rapporterer data for livskvalitet målt ved det cancerspecifikke spørgeskema European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), som er valideret til patienter med knoglemarvskræft. Efter 6 måneders behandling med henholdsvis ThalDex og BorDex var der ingen signifikant forskel i helbredsrelateret livskvalitet for de 76 % af studiepopulationen, der fandtes data på.

Klinisk vurdering

Valget af behandling til patienter med relaps efter mindst to tidligere behandlinger, afhænger i høj grad af patientens præferencer, komorbiditet og tidligere bivirkninger. Patienterne vil have oplevet gener og bivirkninger i forbindelse med tidligere behandlinger, og ofte er der tilkommet komorbiditet, som også påvirker behandlingsmuligheder og præferencer for behandlingsvalg. På dette tidspunkt i sygdomsforløbet fravælger nogle patienter behandling, og nogle patienter vil være villige til at forsøge en behandling på trods af risikoen for betydelige bivirkninger og en mindre chance for effekt.

6.3.10 Resultater: Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Samlet vurdering af bivirkninger

I den kvalitative gennemgang af bivirkninger har fagudvalget lagt vægt på de kliniske betydende bivirkninger, dvs. de som er afgørende for, om en behandling vælges eller fravælges. Da alle lægemidlerne har bivirkninger, vil denne vægtning afspejle de forskelle i bivirkninger, der er ved de

enkelte behandlinger. Fra patientperspektivet vil det primært være behandlingens indvirkning på livskvalitet samt varigheden og reversibilitet af bivirkningerne ved behandlingen, der har betydning for valget mellem lægemidler. For klinikerne vil patientens præference vægte højt, men herudover også risikoen for bivirkninger som potentielt kan medføre ændringer i behandlingen, såsom udskydelse af behandling eller behandlingsophør.

I bilag 7 findes en oversigt over de uønskede hændelser grad 3-4, der er rapporteret i studierne for henholdsvis primær behandling, første og anden relapsbehandling.

Fagudvalget har inkluderet overvejelser om bivirkninger ved de forskellige behandlingsmuligheder i den kliniske vurdering.

Hæmatologisk påvirkning

Alle lægemidlerne har hæmatologiske bivirkninger og medfører mangel af forskellige blodceller: trombocytmangel (trombocytopeni), mangel på neutrofile granulocytter (neutropeni), blodmangel (anæmi) og lymfocytmangel (lymfopeni). Det kan føre til en række klinisk betydende bivirkninger, som gælder for alle lægemidlerne, men som for nogle lægemidler kan være mere udtalte.

Infektioner

Infektioner opstår hyppigt, idet patienternes immunforsvar er påvirket. Knoglemarvskræft medfører ofte mangel på antistoffer (hypogammaglobulinæmi), og mange af behandlingerne reducerer antallet af lymfocytter og neutrocytter, som er en del af immunforsvaret. Infektioner, herunder lungebetændelse og reaktivering af herpes zoster, optræder således ofte ved behandling mod knoglemarvskræft. Ved flere af behandlingerne anvendes aciclovir for at nedsætte risikoen for reaktivering af herpes zoster.

Fatigue (udmattende træthed)

Udmattende træthed optræder ved alle behandlingerne. Det kan være så generende for patienten, at det er nødvendigt at reducere dosis og i nogle tilfælde medføre behandlingsskift.

Gener i mave-tarm-systemet

En del af lægemidlerne, herunder lenalidomid og proteasomhæmmere, giver bivirkninger i mave-tarm-systemet i form af diarré, forstoppelse, mavesmerter, kvalme og/eller opkastning. Dette kan være meget generende for patienten, og bivirkningerne kan være så alvorlige, at der må skiftes til et andet lægemiddel.

Infusionsrelaterede reaktioner

Ved behandling med daratumumab ses infusionsrelaterede reaktioner ved første injektion hos op mod halvdelen af patienterne. Reaktionerne er dog primært grad 1-2. Disse reaktioner ses sjældent ved efterfølgende behandlinger. Infusionsrelaterede reaktioner ses også ved behandling med elotuzumab, men i mindre grad.

Perifer neuropati

Perifer neuropati betyder, at de lange nervebaner, især til fødder og hænder, ikke fungerer, som de skal. Det vil sige, at de leder nervesignaler dårligt, hvilket giver følelsesløshed, smerter og en brændende/prykkende fornemmelse. Det er en hyppig bivirkning, som kan være meget generende og i nogle tilfælde invaliderende for patienten. Der er dog sjældent tale om en svær perifer neuropati,

som udelukker behandling. Perifer neuropati ses primært ved bortezomib, men kan også optræde ved thalidomid, ixazomib, lenalidomid og carfilzomib.

Psykiske bivirkninger

Dexamethason kan give psykiske bivirkninger som søvnløshed, konfusion, agitation, irritabilitet, humørsvingninger, psykose og depression. Disse kan have store konsekvenser for patienten og dennes pårørende. De psykiske bivirkninger kan ofte komme bag på patienten eller kan være svære at erkende, når de optræder. Fagudvalget opfordrer til øget opmærksomhed på oplysning om risikoen for psykiske bivirkninger forud for behandling med dexamethason.

Hjerte-karrelaterede bivirkninger

Hjerte-karrelaterede bivirkninger optræder hyppigt, herunder væskeophobning, hjertesvigt, blodpropper i benene og blodprop i lungerne. Disse kan især optræde ved behandling med carfilzomib, men ses også ved dexamethason og ved immunmodulerende præparater (thalidomid, pomalidomid, lenalidomid), hvor der er øget risiko for blodpropper i lunger og ben.

Øjenpåvirkning

Grå stær er en hyppig bivirkning ved gentagne behandlinger med dexamethason, og generelle øjengener, eksempelvis conjunctivitis ses ved behandling med bortezomib.

Sekundær primær malignitet

Ved al kemoterapi er der en risiko for sekundær primær malignitet (SPM). Risikoen bør overvejes, især ved behandling med lenalidomidholdige behandlinger, hvor sekundær primær malignitet er observeret hyppigere end i kontrolgrupper i kliniske studier, primært i form af ikkeinvasive former for hudkræft og (sjældnere) hæmatologisk cancer som akut leukæmi (produktresumé).

Dog skal det bemærkes, at knoglemarvskræft i alle tilfælde betragtes som en yderst alvorlig, og hos mange patienter livsforkortende, kræftsygdom. Fra patienternes perspektiv kan risikoen for at få en fremtidig malign sygdom således synes mindre vigtig, idet det væsentlige i deres situation er at få behandlet den aktuelle uhelbredelige sygdom, som ofte medfører svær morbiditet.

Fagudvalget vurderer, at patientens mulighed for at få en potentielt effektiv behandling har større vægt end risikoen for at udvikle SPM. Fagudvalget lægger vægt på, at risikoen for udvikling af SPM skal indgå som en del af dialogen med patienten om forventet effekt og risici ved behandlingen.

6.4 Vurdering af evidensens kvalitet

Jævnfør Medicinrådets metodehåndbog anvendes GRADE til at evaluere evidensens kvalitet, som beskriver tiltroen til effektestimaterne. Nedenfor gennemgås de fem domæner, som indgår i evalueringen af evidensens kvalitet, og der sammenfattes for de studier og effektmål, som har haft betydning for den samlede konklusion af evidensens kvalitet for hver behandlingslinje. Der er ikke udarbejdet evidensprofiler for primærbehandlingerne, da der for stort set alle sammenligningerne kun er ét studie som grundlag. Evidensprofilerne for relapsbehandlingerne fremgår af bilag 11.

For primærbehandlingerne til nydiagnosticerede patienter er kvaliteten af evidensen overordnet set lav. For første relapsbehandlingerne er kvaliteten af evidensen overordnet set lav. For anden relapsbehandlingerne er kvaliteten af evidensen overordnet set meget lav.

6.4.1 Risk of bias (primær- og relapsbehandling)

Cochranes 'risk of bias tool' anvendes til at vurdere risikoen for systematiske fejl (bias) i de kliniske studier, som udgør evidensgrundlaget. Resultatet af vurderingen fremgår af bilag 8.

Primærbehandling til patienter som er kandidater til HDT/STS

Et flertal af studierne omhandlende induktionsbehandling er mangelfuldt beskrevet i forhold til metoden for randomisering, dog antages at allokeringen er blindet ved randomisering for de studier, hvor det ikke fremgår klart. Studierne omhandlende konsoliderende behandling og vedligeholdelsesbehandling indeholder generelt tilstrækkelige beskrivelser af metoden for randomisering. Stort set ingen af studierne er blindede, hvilket indebærer en høj risiko for bias. Dog har nogle af studierne uafhængige komitéer, der afgør responsrater, hvilket giver en lav risiko for bias i domænet "blinding of outcome assessment (PFS og OS)". Overordnet er der ikke vurderet at være høj risiko for bias i forhold til "selective reporting" og "incomplete outcome data". Næsten alle studierne har høj risiko for bias i domænet "other bias", idet flere medforfattere har økonomiske interessekonflikter i forhold til de lægemidler, der er undersøgt i studierne.

Primærbehandling til patienter som IKKE er kandidater til HDT/STS

Langt de fleste af studierne har lav risiko for bias i forhold til metoden for randomisering, som er tilstrækkeligt beskrevet i studierne. Med undtagelse af tre studier (Rajkumar 2008, Waage 2010 og IFM 01/01) er alle studierne ublindede, og der vurderes derfor at være høj risiko for bias med hensyn til domænerne "blinding of participants and personnel" og "blinding of outcome assessment (AEs og QoL)". Derfor er der generelt nedgraderet ét niveau for effektmålene 'ophør grundet bivirkninger' og 'livskvalitet' på grund af risiko for bias. For effektmålene 'samlet overlevelse' og 'progressionsfri overlevelse' er der ikke nedgraderet for risk of bias, selv om der for mange studier er uklarhed om risikoen for bias i forhold til vurderingen af PFS. Flere studier vurderes at have høj eller uklar risiko for bias i domænet "incomplete outcome data" og uklar risiko for bias i domænet "selective reporting". Et flertal af studierne har høj risiko for bias i domænet "other bias", idet flere medforfattere har økonomiske interessekonflikter i forhold til de lægemidler, der er undersøgt i studierne.

Relapsbehandling

Med undtagelse af PANORAMA-studiet (San Miguel et al. 2013) og TOURMALINE-studiet (Moreau et al. 2016) er alle studierne ublindede, og der vurderes derfor at være høj risiko for bias med hensyn til domænerne "blinding of participants and personnel" og "blinding of outcome assessment (AEs og QoL)". Derfor er der generelt nedgraderet ét niveau for effektmålene 'ophør grundet bivirkninger' og 'livskvalitet' på grund af risiko for bias. For effektmålene 'samlet overlevelse' og 'progressionsfri overlevelse' er der ikke nedgraderet for risk of bias. Der er kun ét studie (Hjort et al. 2012), der vurderes at have høj risiko for bias i domænerne "selective reporting" og "incomplete outcome data". Sidstnævnte fordi komparatorgruppen opløses undervejs i studiet, så

interventionsgruppen reelt giver observationsdata. Også SIRIUS er vurderet at have meget alvorlig risiko for bias, idet komparatorarmen udgik. Dermed er der høj risiko for, at randomiseringen er ugyldig, og estimerne er reelt observationelle. I de øvrige domæner er langt de fleste studier vurderet til at have en lav risiko for bias. Generelt er studierne godt beskrevet, og langt de fleste domæner er vurderet som havende lav risiko for bias.

6.4.2 Inkonsistens (primær- og relapsbehandlinger)

Generelt er der nedgraderet ét niveau for inkonsistens, idet der for næsten alle sammenligninger mellem lægemiddelkombinationerne kun findes ét studie, og fordi disse studier har små til moderate populationsstørrelser. Dette medfører en risiko for, at resultaterne er anderledes end potentielle andre studier med samme intervention og komparator. For det mindste studie (Baz 2016) er der nedgraderet to niveauer for inkonsistens.

6.4.3 Indirekte evidens (primær- og relapsbehandlinger)

Generelt udgør studiepopulationen en selekteret undergruppe af den totale patientpopulation og har typisk bedre funktionsniveau og mindre komorbiditet. Eksempelvis ses der i dansk klinisk praksis patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket er et eksklusionskriterie i mange af studierne. Patienter i studierne er generelt også yngre. På den baggrund vil vurderingen i praksis ofte være, at patienterne måske tolererer behandlingen dårligere, hvilket medfører dosisreduktion. Dette har potentielt indflydelse på effekten og dermed en risiko for, at en del af patienterne ikke opnår den samme absolutte effekt, som er vist i studierne. Dog er det forventeligt, at den relative effekt vil være den samme. Derfor vurderer fagudvalget ikke, at der er grund til at nedgradere for indirekte evidens.

6.4.4 Unøjagtighed (primær- og relapsbehandlinger)

For effektmålet 'samlet overlevelse' er der for de fleste studier nedgraderet ét niveau for unøjagtighed på grund af usikkerheden på estimatet. Dette er i mindre grad tilfældet for effektmålet 'PFS' og 'behandlingsophør grundet uønskede hændelser'. For et enkelt studie (Baz et al. 2016) er der nedgraderet to niveauer for unøjagtighed ved sidstnævnte effektmål på grund af et meget lavt antal events.

6.4.5 Andre overvejelser (publikationsbias)

Der er ikke fundet anledning til at nedgradere på baggrund af publikationsbias eller andre overvejelser.

6.4.6 Indirekte evidens

Generelt udgør studiepopulationen en selekteret undergruppe af den totale patientpopulation og har typisk bedre funktionsniveau og mindre komorbiditet. Eksempelvis ses der i dansk klinisk praksis patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket er et eksklusionskriterie i mange af studierne. Patienter i studierne er generelt også yngre. På den baggrund vil vurderingen i praksis ofte være, at patienterne måske tolererer behandlingen dårligere, hvilket medfører dosisreduktion. Dette har potentielt indflydelse på effekten og dermed en risiko for, at en del af patienterne ikke opnår den samme

absolutte effekt, som er vist i studierne. Dog er det forventeligt, at den relative effekt vil være den samme. Derfor vurderer fagudvalget ikke, at der er grund til at nedgradere for indirekte evidens.

For de indirekte sammenligninger er der nedgraderet ét niveau for indirekte evidens.

6.5 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Fagudvalget fremhæver vigtigheden af, at valg af behandling foregår i dialog mellem patient og læge. Behandlingsvalg foretages på baggrund af overvejelser omkring balancen mellem effekt og bivirkninger, komorbiditet, hensynet til senere behandlingsmuligheder og den behandlingsbyrde, som den enkelte patient oplever. Her spiller dosis og administration af lægemidlerne ind, idet det ofte er et ønske fra patienterne at reducere deres medicinindtag, hvis det er muligt. Samtidig er der forskel på administration (herunder antal infusioner og varighed af infusion) af de enkelte lægemidler, som det fremgår af bilag 3 og 4, hvilket også kan have betydning for patientens præferencer og muligheder for behandling. Eksempelvis vil patienter ofte acceptere flere bivirkninger, hvis behandlingen strækker sig over en kortere periode, end hvis det er behandling over længere tid eller frem til sygdomsprogression.

Som beskrevet under afsnit 5, indirekte evidens, gør fagudvalget opmærksom på, at de patienter, der indgår i studierne, ofte er yngre, i en bedre almen tilstand og med mindre komorbiditet end de patienter, man møder i klinisk praksis [45]. Der kan derfor være behov for dosisreduktion.

Fagudvalget henviser til en rapport fra the European Myeloma Network, som angiver en behandlingsalgoritme med reducerede doser afhængigt af alder, funktionsniveau og komorbiditet [46].

Fagudvalget forventer, at cytogenetik med tiden vil få en større rolle ved behandlingsvalg, når der genereres mere evidens om cytogenetik i forhold til effekt af behandlingerne. Det samme gør sig gældende i forhold til monitorering af minimal residual disease (MRD).

7 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådets anbefaling bygger på ovenstående evidensgennemgang samt fagudvalgets kliniske vurdering. Anbefalingerne fremgår af afsnit 2.

I afsnit 2.1 opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefalinger vedrørende behandling af knoglemarvskræft.

8 Klinisk sammenligningsgrundlag

8.1 Ligestilling mellem elotuzumab + lenalidomid + dexamethason og carfilzomib + lenalidomid + dexamethason som relapsbehandling til ikkelenalidomidrefraktære som ikke kan behandles med daratumumab

De mængder af de ligestillede lægemidler, som vil blive sammenlignet (sammenligningsgrundlaget) i forbindelse med udarbejdelse af lægemiddelrekommandationen, er angivet i tabel 9. I sammenligningsgrundlaget indgår udelukkende lægemidlerne carfilzomib og elotuzumab, da doseringen af lenalidomid og dexamethason er ens i de to kombinationsregimer.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på en gennemsnitlig legemsoverflade på 1,84 m² og gennemsnitlig legemsvægt på 73,4 kg for danske patienter med knoglemarvskræft (data fra Region Hovedstaden). Sammenligningsgrundlaget baseres på 22 måneders behandling, svarende til 24 serier, fordi behandlingerne i udgangspunktet gives til progression, og der er påvist en PFS på 19-26 måneder i de kliniske studier.

Godkendt dosering af carfilzomib:

20 mg/m² i.v. dag 1 og 2, herefter 27 mg/m² i.v. dag 8, 9, 15 og 16 i serie 1,

27 mg/m² i.v. dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i serie 2 til 12 og

27 mg/m² i.v. dag 1, 2, 15 og 16 i efterfølgende serier.

Godkendt dosering af elotuzumab:

10 mg/kg i.v. dag 1, 8, 15 og 22 i de to første serier, herefter dag 1 og 15. Behandling fortsættes til progression.

For begge kombinationsbehandlinger gives lenalidomid og dexamethason i følgende dosering:

Tabl. lenalidomid 25 mg dagligt dag 1-21 af 28 dage

Tabl. dexamethason 40 mg, dag 1, 8, 15 og 22.

Dexamethason som delvis intravenøs administration på dage med administration af elotuzumab vil blive belyst i det udvidede sammenligningsgrundlag.

Tabel 9: Sammenligning mellem carfilzomib og elotuzumab.

Lægemiddel	Dosering pr. administration	Antal administrationer pr. 22 mdr.	Sammenligningsgrundlag
Carfilzomib	Ved 20 mg/m ² : 20 mg/m ² x 1,84 m ² = 36,8 mg	20 mg/m ² : 2 infusioner a 36,8 mg	120 htgl. a 30 mg + 238 htgl. a 10 mg
	Ved 27 mg/m ² : 27 mg/m ² x 1,84 m ² = 49,7 mg	27 mg/m ² : 118 infusioner a 49,7 mg I alt 120 infusioner	
Elotuzumab	Dosis pr. administration: 10 mg/kg x 73,4 kg = 734 mg	52 infusioner a 734 mg	104 htgl. a 400 mg

Derudover vil lægemiddelrekommandationen basere sig på det udvidede sammenligningsgrundlag. I det udvidede sammenligningsgrundlag værdisættes det ressourceforbrug, der er knyttet til de behandlingsforløb, der er ligestillet. I tabel 10 har fagudvalget angivet forskelle i behandlingsforløb, som bør afspejles i det udvidede sammenligningsgrundlag.

Tabel 10: Forskelle i behandlingsforløb som bør afspejles i et udvidet sammenligningsgrundlag.

	Carfilzomib	Elotuzumab
Antal fremmøder på 22 mdr.	Svarende til antal infusioner	Svarende til antal infusioner
Patientomkostninger (transporttid)	Som konsekvens af antal fremmøder	Som konsekvens af antal fremmøder
Undersøgelser, analyser og monitorering	Blodprøver ens for begge behandlinger Evt. EKKO-kardiografi før behandlingsstart	Blodprøver ens for begge behandlinger
Komedicinering (profylakse)	Tromboseprofylakse ens for begge behandlinger Herpes zoster profylakse: Aciclovir 400 mg x 2 dagligt under behandlingsforløb og i op til 3 måneder efter behandlingsstart Hydrering gives i.v. i forbindelse med hver infusion i første cyklus og eventuelt derefter, jf. SPC	Tromboseprofylakse ens for begge behandlinger Dexamethason administreres delvist intravenøst (8 mg i.v. og 28 mg p.o.) på dage med infusion af elotuzumab i hele behandlingsforløbet Profylakse af infusionsrelaterede reaktioner, jf. produktresumé: H1-blokker: diphenhydramin (25-50 mg oralt eller intravenøst) eller anden H1-blokker ækvivalent hermed. H2-blokker: ranitidin (50 mg intravenøst eller 150 mg oralt) eller anden H2-blokker ækvivalent hermed. Paracetamol (650-1.000 mg oralt).
Arbejdstid (sygeplejerske, apotek)	Arbejdstid for personale varierer svarende til ovenstående forskelle i behandlingsforløb	Arbejdstid for personale varierer svarende til ovenstående forskelle i behandlingsforløb

Fagudvalget skønner, at ligestillingen vil gælde for cirka 40 nye patienter om året.

8.2 Ligestilling mellem bortezomib + melphalan + prednisolon og lenalidomid + dexamethason til behandling af tidligere ubehandlede patienter som ikke er kandidater til HDT/STS

De mængder af de ligestillede lægemidler, som vil blive sammenlignet (sammenligningsgrundlaget) i forbindelse med udarbejdelse af lægemiddelrekommandationen, er angivet i tabel 11.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på en gennemsnitlig legemsoverflade på 1,84 og en gennemsnitlig legemsvægt på 73,4 kg for danske patienter med knoglemarvskræft (jf. upublicerede data fra Region Hovedstaden). Sammenligningsgrundlaget baseres på 18 måneders behandling, fordi den længstvarende behandling, LenDex, som udgangspunkt anbefales i 18 måneder, svarende til 20 serier, mens BorMelPred er begrænset til 9 serier a 5 uger. Dosering og administration er angivet jf. Dansk Myelomatose Studiegruppens retningslinje 2017 for behandling af knoglemarvskræft.

Dosering ved BorMelPred:

Melphalan 9 mg/m² p.o. dag 1-4

Prednisolon 100 mg dag 1-4.

Bortezomib 1,3 mg/m² x 1 s.c. dag 1, 8, 15, 22.

Gentages hver 5. uge i alt 9 gange.

Dosering ved LenDex:

Lenalidomid 25 mg p.o. dag 1-21 (cyklus 28 dage)

Dexamethason 40 mg p.o. x 1 ugentlig (dag 1, 8, 15 og 22 i hver cyklus).

Anbefales fortsat i 18 måneder.

Tablet 11: sammenligning mellem BorMelPred og LenDex.

Behandling	Lægemiddel	Dosering pr. administration	Antal administrationer pr. 18 mdr.	Sammenligningsgrundlag
BorMelPred	Bortezomib	1,3 mg/m ² x 1,84 m ² = 2,4 mg	4 doser x 9 serier = 36	1 htbl. a 3,5 mg pr. dosering = 36 hætteglas
	Melphalan	9 mg/m ² x 1,84 m ² = 16,6 mg	4 doser x 9 serier = 36	9 tabletter pr. dosering x 36 doseringer = 324 tabletter
	Prednisolon	100 mg	4 doser x 9 serier = 36	4 tabletter a 25 mg pr. adm. = 36 x 4 = 144 tabletter
LenDex	Lenalidomid	25 mg	21 doser x 20 serier = 420 doser	420 tabletter a 25 mg
	Dexamethason	40 mg	4 doser x 20 serier = 80 doser	80 tabletter a 40 mg

Derudover vil lægemiddelrekommandationen basere sig på det udvidede sammenligningsgrundlag. I det udvidede sammenligningsgrundlag værdisættes det ressourceforbrug, der er knyttet til de behandlingsforløb, der er ligestillet. I tabel 12 har fagudvalget redegjort for forskelle i behandlingsforløb, som bør afspejles i det udvidede sammenligningsgrundlag.

Tablet 12: Forskelle i behandlingsforløb som bør afspejles i et udvidet sammenligningsgrundlag.

	BorMelPred	LenDex
Antal fremmøder på 18 mdr.	Svarende til antal infusioner med bortezomib	Fremmøde til klinisk kontrol hver måned
Patientomkostninger (transporttid)	Som følge af antal fremmøder	Som følge af antal fremmøder
Undersøgelser, analyser og monitorering	Blodprøve ved hver cyklus, dvs. hver 5. uge, evt. ekstra blodprøve under første cyklus Evt. neurotoksicitetsskema udført af sygeplejerske én gang pr. serie	Blodprøve ved hver cyklus, dvs. hver 4. uge, evt. hyppigere de første 2 mdr.
Co-medicering (profylakse)	Herpes zoster profylakse – aciclovir 400 mg x 2 dagligt under og op til 3 måneder efter endt behandling	Tromboseprofylakse jf. DMSG's retningslinje
Arbejdstid (sygeplejerske, apotek)	Arbejdstid for personale varierer svarende til ovenstående forskelle i behandlingsforløb	Arbejdstid for personale varierer svarende til ovenstående forskelle i behandlingsforløb

Fagudvalget skønner, at ligestillingen vil gælde for 90-100 patienter om året.

9 Referencer

1. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017. 2017;[Danish].
2. Dansk Myelomatose Database. Dansk Myelomatose Database Årsrapport 2015. 2015;(december):1–73.
3. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - Current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(7):409–21.
4. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: A consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955–62.
5. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538–48.
6. Komarova NL, Boland CR. Cancer: calculated treatment. *Nature*. 2013 Jul 18;499(7458):291–2.
7. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Vol. 117, *Blood*. Washington, DC; 2011. p. 4691–5.
8. Attal M, Arousseau JEANUCH, Toppa ANNEAS, Otto JEANAS. a Prospective , Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma. 1996;91–7.
9. Child JA, Morgan G, Davies F, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1875–83.
10. Levy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S. A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jul;84(4):250–60.
11. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2016. 2016;
12. Dansk Myelomatose Studiegruppe. Dansk Myelomatose Database [Internet]. [cited 2017 Oct 10]. Available from: <http://www.myeloma.dk>
13. Dansk Lægemiddel Information A/S (DLI). pro.medicin [Internet]. [cited 2017 Oct 10]. Available from: <https://pro.medicin.dk/>
14. Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. 2011.
15. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid som mulig standardbehandling til knoglemarvskræft efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. 2019.

16. Salanti G, Higgins JP, Ades A, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res.* 2008 Jun 9;17(3):279–301.
17. Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: A tutorial. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10.
18. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997 Jun;50(6):683–91.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66:153–94.
20. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Di Raimondo F, Magarotto V, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: Updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol.* 2014;32(7):634–40.
21. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3664–70.
22. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2017;NEJMoA1714678.
23. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Apr 28;374(17):1621–34.
24. 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. *Br J Haematol.* 2017;178(6):896–905.
25. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2014;371(10):895–905.
26. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 10;35(29):3279–89.
27. Gay F, Oliva S, MT P, Conticello C, Catalano L, Corradini P, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *lancet Oncol.* 2015;16(16):1617–29.
28. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, MT P, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell

transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3. *Lancet* (london, england). 2010;376(9758):2075–85.

29. Ludwig H, Viterbo L, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, et al. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):247–55.
30. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chateix C, Roussel M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127(21):2569–74.
31. Mai EK, Bertsch U, Durig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015;29(8):1721–9.
32. Kumar S, Flinn I, Richardson P, Hari P, Callander N, Noga S, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(19):4375–82.
33. Attal M, JL H, Facon T, Guilhot F, Doyen C, JG F, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2495–502.
34. EK M, Benner A, Bertsch U, Brossart P, Hänel A, Kunzmann V, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol*. 2016;173(5):731–41.
35. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2434–41.
36. Mellqvist U, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma : a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2015;121(23):4647–55.
37. Sezer O, Beksac M, Hajek R, Sucak G, Cagirgan S, Linkesch W, et al. Effects of single-agent bortezomib as post-transplant consolidation therapy on multiple myeloma-related bone disease: a randomized phase II study. *Br J Haematol*. 2017;178(1):61–71.
38. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2017;389(10068):519–27.
39. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Cheh T, Huff CA, Basile FG, et al. *Br J Haematol*. 2018;182(2):222–30.
40. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359(9):906–17.

41. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):448–55.
42. Dimopoulos MA, Roussou M, Gkatzamanidou M, Nikitas N, Psimenou E, Mparmparoussi D, et al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2013 Feb;27(2):423–9.
43. Cook G, Williams C, Brown JM, Cairns DA, Cavenagh J, Snowden JA, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): A randomised, open-label, . *Lancet Oncol*. 2014;15(8):874–85.
44. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: Combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3892–901.
45. Klausen TW, Gregersen H, Abildgaard N, Andersen NF, Frølund UC, Gimsing P, et al. The majority of newly diagnosed myeloma patients do not fulfill the inclusion criteria in clinical phase III trials. *Leukemia*. 2018 Sep 28;
46. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, Dimopoulos MA, Bladé J, Mateos M V., et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: A report of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2011;118(17):4519–29.
47. Baz R, Martin Thomas G, Hui-Yi L, Xiuhua Z, H SK, J CH, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*. 2016;127(21):2561–8.
48. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1826–32.
49. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055–66.
50. Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica*. 2015;100(10):1327–33.
51. Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K, Facon T, et al. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *Br J Haematol*. 2015;168(6):820–3.
52. Lonial S, BM W, SZ U, Singhal S, Chari A, NJ B, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised,

phase 2 trial. *Lancet* (london, england). 2016;387(10027):1551–60.

53. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1195–206.
54. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(11):e506–15.
55. Garderet L, Simona I, Philippe M, Mamoun D, Ingrid L, Dietger N, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomi. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2475–82.
56. Hjorth M, Hjertner Ø, LM K, Gulbrandsen N, Holmberg E, PT P, et al. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eur J Haematol*. 2012;88(6):485–96.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende knoglemarvskræft (myelomatose)

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

Tidligere medlemmer som har taget del i processen:

Niels Frost Andersen (tidligere formand), overlæge, ph.d., klinisk lektor

Michael Green Lauridsen, farmaceut

Bo Amdi Jensen, overlæge

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Karen Kleberg Hansen (projekt- og metodeansvarlig) Louise Klokker Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Signe Goul Svendsen (projektdeltager) Heidi Møller Johnsen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistisk chefkonsulent) Diana Odrobináková (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.2	22. januar 2020	<p>Behandlingsvejledningen er opdateret efter Medicinrådets anbefaling af pomalidomid i kombination med bortezomib + dexamethason som mulig standardbehandling til patienter med knoglemarvskræft, der har modtaget mindst én tidligere behandling, inklusive lenalidomid.</p> <p>Der er foretaget ændringer i afsnit 2 (indplacering af PomBorDex i anbefaling) samt bilag 1 (rettelser til doseringer).</p>
1.1	11. oktober 2019	<p>Behandlingsvejledningen er opdateret efter Medicinrådets anbefaling af vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid efter højdosis kemoterapi med stamcellestøtte samt BorLenDex som primærbehandling til patienter, der ikke er kandidater til højdosis kemoterapi, som mulige standardbehandlinger.</p> <p>Der er foretaget ændringer i afsnit 2, 2.1 og 6.3.4. Samtlige figurer, hvor der før stod 'eventuelt vedligeholdelsesbehandling', er ændret til 'vedligeholdelsesbehandling'.</p>
1.0	15. maj 2019	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag

Bilag 1: Skemaer over dosering af behandlinger

Primærbehandling, induktion til HDT/STS – doseringsskema

	Adm. vej	Dosis	Hyppighed	Varighed
CyBorDex				
Cyclophosphamid	i.v.	500 mg/ m2	Dag 1 og 8 ud af 21 dage	Hver 3. uge, i alt (3-)4 serier
Bortezomib	i.v.	1,3 mg/m2	Dag 1, 4, 8 og 11 ud af 21 dage	Hver 3. uge, i alt (3-)4 serier
Dexamethason	p.o.	20-40 mg	Dag 1, 4, 8 og 11 ud af 21 dage	Hver 3. uge, i alt (3-)4 serier
BorLenDex				
Bortezomib	i.v.	1,3 mg/m2	Dag 1, 4, 8 og 11 ud af 21 dage	Hver 3. uge, i alt (3-)4 serier
Lenalidomid	p.o.	25 mg	Dag 1-14	Hver 3. uge, i alt (3-)4 serier
Dexamethason	p.o.	20-40 mg	Dag 1, 4, 8 og 11 ud af 21 dage	Hver 3. uge, i alt (3-)4 serier

Primærbehandling, patienter som ikke er kandidater til HDT – doseringsskema

	Adm. vej	Dosis	Hyppighed	Varighed
BorLenDex (efterfølges af LenDex til progression)				
Bortezomib	i.v.	1,3 mg/m2	Dag 1, 4, 8 og 11 ud af 21 dage	Hver 3. uge, mindst 6 serier
Lenalidomid	p.o.	25 mg	Dag 1-14 ud af 21 dage	Hver 3. uge, mindst 6 serier
Dexamethason	p.o.	20 mg	Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 ud af 21 dage	Hver 3. uge, mindst 6 serier
LenDex				
Lenalidomid	p.o.	25 mg	Dag 1-21 af 28 dage	Mindst 18 måneder eller indtil progression
Dexamethason	p.o.	40 mg	Én gang ugentligt	Mindst 18 måneder eller indtil progression
BorMelPred				
Bortezomib	s.c.	1,3 mg/m2	Dag 1, 8, 15 og 22 af 5 uger	9 serier a 5 uger
Melphalan	p.o.	9 mg/m2	Dag 1-4 af 5 uger	9 serier a 5 uger
Prednisolon	p.o.	100 mg	Dag 1-4 af 5 uger	9 serier a 5 uger

Første relapsbehandling - doseringskema

	Adm. vej	Dosis	Hyppighed	Varighed	Antal doser t.o.m. uge 52	Udelukker efterfølgende behandlinger med
DaraLenDex						
Daratumumab	i.v.	16 mg/kg	Serie 1-2: Dag 1, 8, 15 og 22 ud af 28 Serie 3-6: Dag 1 og 15 ud af 28 Serie 7 og >: Dag 1 ud af 28	56 dage (8 uger) 112 dage (16 uger) Hver 4. uge indtil progression	23	Daratumumab Lenalidomid
Lenalidomid	p.o.	25 mg	Dag 1-21 ud af 28 dage	Hver 4. uge indtil progression	273	
Dexamethason	p.o.	40 mg	Dag 1, 8, 15 og 22 ud af 28 dage	Hver 4. uge indtil progression	52	
EloLenDex						
Elotuzumab	i.v.	10 mg/kg	Serie 1-2: Dag 1, 8, 15 og 22 ud af 28 Serie 3 og >: Dag 1 og 15 ud af 28	56 dage (8 uger) Hver 2. uge indtil progression	30	Elotuzumab Lenalidomid
Lenalidomid	p.o.	25 mg	Dag 1-21 ud af 28	Hver 4. uge indtil progression	273	
Dexamethason	p.o.	40 mg	Dag 1, 8, 15 og 22 ud af 28	Hver 4. uge indtil progression	52	
IxaLenDex						
Ixazomib	p.o.	4 mg	Dag 1, 8 og 15 ud af 28	Hver 4. uge indtil progression	39	Ixazomib Lenalidomid
Lenalidomid	p.o.	25 mg	Dag 1-21 ud af 28	Hver 4. uge indtil progression	273	
Dexamethason	p.o.	40 mg	Dag 1, 8, 15 og 22 ud af 28	Hver 4. uge indtil progression	52	
CarLenDex						
Carfilzomib	i.v.	20 mg/m ² og 27 mg/m ²	Serie 1: 20 mg/m ² dag 1 og 2-27 mg/m ² dag 8, 9, 15 og 16 ud af 28 Serie 2-12: 27 mg/m ² dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 ud af 28 Serie 13-18: 27 mg/m ² dag 1, 2, 15 og 16 ud af 28	Hver 4. uge indtil progression	76	Carfilzomib Lenalidomid
Lenalidomid	p.o.	25 mg	Dag 1-21 ud af 28 dage	Hver 4. uge indtil progression	273	
Dexamethason	p.o.	40 mg	Dag 1, 8, 16 og 22 ud af 28 dage	Hver 4. uge indtil progression	52	

p.o.: per oral, i.v.: intravenøst

Første relapsbehandling - doseringskema

	Adm.- Vej	Dosis	Hyppeghed	Varighed	Antal doser t.o.m. uge 52	Udelukker efterfølgende behandlinger med
DaraBorDex						
Daratumumab	i.v.	16 mg/kg	Serie 1-3: Dag 1, 8 og 15 ud af 21 dage Serie 4-9: Dag 1 ud af 21 dage Serie 9 og >: Dag 1 ud af 28	63 dage (9 uger) 126 dage (18 uger) Hver 4. uge indtil progression	21	Daratumumab
Bortezomib	s.c.	1.3mg/m ²	Serie 1-9: Dag 1, 4, 8 og 11 ud af 21 dage	63 dage (9 uger)	12	
Dexamethason	p.o.	20 mg	Serie 1-9: Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 ud af 21	63 dage (9 uger)	24	
CarDex						
Carfilzomib	i.v.	20 mg/m ² og 56 mg/m ²	Serie 1: 20 mg/m ² dag 1 og 2-56 mg/m ² dag 8, 9, 15 og 16 Serie 2 og over: 56 mg/m ² dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16	Hver 4. uge indtil progression	78	Carfilzomib
Dexamethason	p.o.	20 mg	Dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 ud af 28	Hver 4. uge indtil progression	104	
<i>p.o.: per oral, i.v.: intravenøst, s.c.: subkutan</i>						

Anden relapsbehandling - doseringskema

	Administra- tionsvej	Dosis	Hyppighed	Varighed	Antal doser t.om. Uge 52
PomDex					
Pomalidomid	p.o.	4 mg	Dag 1-21	Hver 4. uge indtil progression	273
Dexamethason	p.o.	40 mg	Dag 1, 8, 15 og 22	Hver 4. uge indtil progression	52
PanoBorDex*					
Panobinostat	p.o.	20 mg	Dag 1, 3, 5, 8, 10 og 12	Hver 3. uge i 8 serier (24 uger)	48
Bortezomib	s.c.	1,3 mg/m ²	Dag 1, 4, 8 og 11	Hver 3. uge i 8 serier (24 uger)	32
Dexamethason	p.o.	20 mg	Dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12	Hver 3. uge i 8 serier (24 uger)	64
Daratumumab					
Daratumumab	i.v.	16 mg/kg	Serie 1-2: Dag 1, 8, 15 og 22 ud af 28. Serie 3-6: Dag 1 og 15 ud af 28. Serie 7 og >: Dag 1 ud af 28	Hver 4. uge indtil progression	23
PomCyDex					
Pomalidomid					
Cyclophosphamid					
Dexamethason					
BorDox					
Bortezomib					
Doxorubicin					
ThalDex					
Thalidomid	p.o.	50-100 mg	Daglig	Indtil plateau/stabil fase (mindst 2 måneder)	365
Dexamethason	p.o.	40 mg	Dag 1-4	Gentages hver 2., 3. eller 4. uge	52-104
BorDexDox					
Bortezomib					
Dexamethason					
Doxorubicin					
*Hos patienter med klinisk respons gives yderligere 4 serier af 3 ugers varighed, hvor dosis af bortezomib reduceres til dag 1 og 8, og dexamethason reduceres til dag 1-2 og 8-9.					

Bilag 2: Søgeprotokol for databaserne (MEDLINE, Embase, CENTRAL)

MEDLINE

Inkluderet periode: 1946 til 22. januar 2018

Antal resultater = 1623

#	Søgestreng
1	exp Multiple Myeloma/
2	(myeloma\$ or ndmm\$ or ((kahler or kahler's or kahler\$) adj1 (disease or morbus))).ti,ab,kf.
3	1 or 2
4	Bortezomib/
5	(bortezomib\$ or velcade\$ or mg-341\$ or mg341\$ or mln-341\$ or mln341\$ or ldp-341\$ or ldp341\$ or PS-341\$ or PS341\$).ti,ab,kf.
6	4 or 5
7	Lenalidomide.nm.
8	(lenalidomid\$ or revlimid\$ or revimid\$ or cc-5013\$ or cc5013\$ or cdc-501\$ or cdc-5013\$ or cdc501\$ or cdc5013\$ or enmd-0997\$ or enmd0997\$ or imid-3\$ or imid3\$).ti,ab,kf.
9	7 or 8
10	exp Melphalan/
11	(melphalan\$ or melphelan\$ or melphalon\$ or melfalan\$ or medphalan\$ or merphalan\$ or sarkolysin\$ or sarkolysin\$ or alkeran\$ or phenylalanine mustard).ti,ab,kf.
12	10 or 11
13	Daratumumab.nm.
14	(daratumumab\$ or darzalex\$ or humax cd38\$).ti,ab,kf.
15	13 or 14
16	exp Dexamethasone/
17	(dexametason\$ or dexamethason\$ or Adexon\$ or Aeroseb-dex\$ or Aphthasolone\$ or Decaderm\$ or Decadron\$ or Decaject\$ or Decameth\$ or Decaspray\$ or Dectancyl\$ or Degabina\$ or Dexabion\$ or Dexacen\$ or Dexacort\$ or Dexafarm\$ or Dexafree\$ or Dexair\$ or Dexalaf\$ or Dexalergin\$ or Dexameral\$ or Dexamonozon\$ or Dexapos\$ or Dexa-Rhinospray\$ or Dexa-sine\$ or Dexason\$ or Dexatotal\$ or Dexone\$ or dexpak\$ or Dexsol\$ or Dropodex\$ or Flourmethylprednisolone\$ or Fortecortin\$ or Gammacorten\$ or Hexadecadrol\$ or Hexadrol\$ or Isopto-Dex\$ or Loverine\$ or Luxazone\$ or Martapan\$ or Maxidex\$ or Maxitrol\$ or Methylfluorprednisolone\$ or Millicorten\$ or Monopex\$ or Neofordex\$ or Oradexon\$ or Ozurdex\$ or Sofradex\$ or Superprednol\$ or Visumetazone\$).ti,ab,kf.
18	16 or 17
19	Carfilzomib.nm.
20	(carfilzomib\$ or kyprolis\$ or pr-171\$ or pr171\$).ti,ab,kf.
21	19 or 20
22	Pomalidomide.nm.
23	(pomalidomid\$ or cc4047\$ or cc-4047\$ or imnovid\$ or pomalyst\$ or actimid\$).ti,ab,kf.
24	22 or 23
25	Thalidomide/
26	(thalidomid\$ or sedoval\$ or thalomid\$ or contergan\$ or distaval\$ or isomin\$ or kedavon\$ or kevadon\$ or neurosedin\$ or neurosedyne\$ or nsc 66847\$ or nsc66847\$ or sedalis\$ or softenon\$ or synovir\$ or talimol\$ or talizer\$ or telaga\$ or telargan\$ or thado??? or thalimodide\$ or thalix\$).ti,ab,kf.
27	25 or 26
28	exp Cyclophosphamide/
29	(cyclophosphamid\$ or cytophosphan\$ or cyclophosphan\$ or endoxan\$ or enduxan\$ or neosar\$ or procytox\$ or sendoxan\$ or cytoxan\$ or alkyroxan\$ or carloxan\$ or ciclofosamid\$ or ciclolen\$ or cicloxal\$ or clafen\$ or cyclo-cell\$ or cycloblastin\$ or cyclophar\$ or cyclostin\$ or cycloxan\$ or cyphos\$ or genoxal\$ or ledoxan\$ or ledoxina\$ or mitoxan\$ or neosan\$ or noristan\$ or procytoxide\$ or semdoxan\$ or syklofosamid\$ or nsc26271\$ or nsc-26271\$ or nsc-2671\$ or nsc2671\$ or B518\$ or B-518\$).ti,ab,kf.
30	28 or 29
31	exp Prednisone/

32	(prednison\$ or dehydrocortison\$ or delta-cortison\$ or rectodelt\$ or sterapred\$ or ultracorten\$ or winpred\$ or cortan\$ or panafcort\$ or cutason\$ or decortin\$ or dacortin\$ or decortisyl\$ or deltason\$ or encorton\$ or enkortolon\$ or kortancyl\$ or liquid-pred\$ or meticorten\$ or orison\$ or panasol\$ or predni-tablinen\$ or prednidib\$ or predniment\$ or pronison\$ or sone\$).ti,ab,kf.
33	31 or 32
34	Prednisolone/
35	(prednisolon\$ or predate\$ or predonin\$ or di-adreson-f\$ or diadresonf\$).ti,ab,kf.
36	34 or 35
37	Elotuzumab.nm.
38	(elotuzumab\$ or empliti\$ or huluc63\$ or pdl 063\$ or pdl063\$).ti,ab,kf.
39	37 or 38
40	Ixazomib.nm.
41	(ixazomib\$ or mln9708\$ or mln-9708\$ or mln-2238\$ or mln2238\$ or ninlaro\$).ti,ab,kf.
42	40 or 41
43	Panobinostat.nm.
44	(panobinostat\$ or farydak\$ or lbh589\$ or lbh-589\$ or nvp-lbh589\$).ti,ab,kf.
45	43 or 44
46	exp Doxorubicin/
47	(doxorubicin\$ or dox#rubin\$ or dexorubicin\$ or adrubicin\$ or amminac\$ or farmiblastina\$ or ribodoxo\$ or rubex\$ or adriacin\$ or adriamycin\$ or adriamicin\$ or adriblastin\$ or adriablastin\$ or adrimedac\$ or doxo-cell\$ or doxolem\$ or doxotec\$ or myocet\$ or onkodox\$ or cael#x\$ or carcinocin\$ or dox-sl\$ or doxil\$ or doxolem\$ or doxor lyo\$ or doxil\$ or evacet\$ or fi-106\$ or fi106\$ or ifadox\$ or lipodox\$ or mcc-465\$ or mcc465\$ or nsc-123127\$ or nsc123127\$ or rastocin\$ or resmycin\$ or rp-25253\$ or rp25253\$ or rubidox\$ or sarcodoxome\$ or tlc-d-99\$).ti,ab,kf.
48	46 or 47
49	6 or 9 or 12 or 15 or 18 or 21 or 24 or 27 or 30 or 33 or 36 or 39 or 42 or 45 or 48
50	3 and 49
51	exp animals/ not humans/
52	50 not 51
53	randomized controlled trial.pt.
54	controlled clinical trial.pt.
55	randomi?ed.ab.
56	placebo.ab.
57	clinical trials as topic/
58	randomly.ab.
59	trial.ti.
60	or/53-59
61	52 and 60
62	(systematic review or systematic literature review or drug class review or meta synthesis or meta-analy\$ or metaanaly\$).ti. or this systematic review.ab. Or (systematic review.ab. and review.pt.)
63	(practice guideline or guideline or meta-analysis).pt. or (clinical guideline.ti,ab. and review.pt.)
64	(cochrane database of systematic reviews or health technology assessment winchester england or evidence report technology assessment summary or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.
65	limit 52 to systematic reviews
66	or/62-65
67	limit 66 to yr=2013-2018
68	52 and 67
69	61 or 68
70	remove duplicates from 69
71	limit 70 to (danish or english or norwegian or swedish or italian or french or german or spanish)

Embase

Inkluderet periode: 1974 til 22. januar 2018.

Antal resultater = 121

#	Søgestreng
1	multiple myeloma/
2	(myeloma\$ or ndmm\$ or ((kahler or kahler's or kahler\$) adj1 (disease or morbus))).ti,ab,kw.
3	1 or 2
4	bortezomib/
5	(bortezomib\$ or velcade\$ or mg-341\$ or mg341\$ or mln-341\$ or mln341\$ or ldp-341\$ or ldp341\$ or PS-341\$ or PS341\$).ti,ab,kw.
6	4 or 5
7	lenalidomide/
8	(lenalidomid\$ or revlimid\$ or revimid\$ or cc-5013\$ or cc5013\$ or cdc-501\$ or cdc-5013\$ or cdc501\$ or cdc5013\$ or enmd-0997\$ or enmd0997\$ or imid-3\$ or imid3\$).ti,ab,kw.
9	7 or 8
10	melphalan/
11	(melphalan\$ or melphelan\$ or melphalon\$ or melfalan\$ or medphalan\$ or merphalan\$ or sarcolysin\$ or sarkolysin\$ or alkeran\$ or phenylalanine mustard).ti,ab,kw.
12	10 or 11
13	daratumumab/
14	(daratumumab\$ or darzalex\$ or humax cd38\$).ti,ab,kw.
15	13 or 14
16	dexamethasone/ or dexamethasone 17 valerate/ or dexamethasone 17,21 dipropionate/
17	(dexametason\$ or dexamethason\$ or Adexon\$ or Aeroseb-dex\$ or Aphthasolone\$ or Decaderm\$ or Decadron\$ or Decaject\$ or Decameth\$ or Decaspray\$ or Dectancyl\$ or Degabina\$ or Dexabion\$ or Dexacen\$ or Dexacort\$ or Dexafarm\$ or Dexafree\$ or Dexair\$ or Dexalaf\$ or Dexalergin\$ or Dexameral\$ or Dexamonozon\$ or Dexapos\$ or Dexa-Rhinospray\$ or Dexa-sine\$ or Dexason\$ or Dexatotal\$ or Dexone\$ or dexpak\$ or Dexasol\$ or Dropodex\$ or Flourmethylprednisolone\$ or Fortecortin\$ or Gammacorten\$ or Hexadecadrol\$ or Hexadrol\$ or Isopto-Dex\$ or Loverine\$ or Luxazone\$ or Martapan\$ or Maxidex\$ or Maxitrol\$ or Methylfluorprednisolone\$ or Millicorten\$ or Monopex\$ or Neofordex\$ or Oradexon\$ or Ozurdex\$ or Sofradex\$ or Superprednol\$ or Visumetazone\$).ti,ab,kw.
18	16 or 17
19	carfilzomib/
20	(carfilzomib\$ or kyprolis\$ or pr-171\$ or pr171\$).ti,ab,kw.
21	19 or 20
22	pomalidomide/
23	(pomalidomid\$ or cc4047\$ or cc-4047\$ or imnovid\$ or pomalyst\$ or actimid\$).ti,ab,kw.
24	22 or 23
25	thalidomide/
26	(thalidomid\$ or sedoval\$ or thalomid\$ or contergan\$ or distaval\$ or isomin\$ or kedavon\$ or kevadon\$ or neurosedin\$ or neurosedyne\$ or nsc 66847\$ or nsc66847\$ or sedalis\$ or softenon\$ or synovir\$ or talimol\$ or talizer\$ or telaga\$n or telargan\$ or thado??? or thalimodide\$ or thalix\$).ti,ab,kw.
27	25 or 26
28	cyclophosphamide/
29	(cyclophosphamid\$ or cytophosphan\$ or cyclophosphan\$ or endoxan\$ or enduxan\$ or neosar\$ or procytox\$ or sendoxan\$ or cytoxan\$ or alkyroxan\$ or carloxan\$ or ciclofosamid\$ or ciclolen\$ or cicloxal\$ or clafen\$ or cyclo-cell\$ or cycloblastin\$ or cyclophar\$ or cyclostin\$ or cycloxan\$ or cyphos\$ or genoxal\$ or ledoxan\$ or ledoxina\$ or mitoxan\$ or neosan\$ or noristan\$ or procytoxide\$ or semdoxan\$ or syklofosamid\$ or nsc26271\$ or nsc-26271\$ or nsc-2671\$ or nsc2671\$ or B518\$ or B-518\$).ti,ab,kw.
30	28 or 29
31	prednisone acetate/ or prednisone/
32	(prednison\$ or dehydrocortison\$ or delta-cortison\$ or rectodelt\$ or sterapred\$ or ultracorten\$ or winpred\$ or cortan\$ or panafcort\$ or cutason\$ or decortin\$ or dacortin\$ or decortisyl\$ or deltason\$ or encorton\$ or enkortolon\$ or kortancyl\$ or liquid-pred\$ or meticorten\$ or orison\$ or panasol\$ or predni-tablinen\$ or prednidib\$ or predniment\$ or pronison\$ or sone\$).ti,ab,kw.
33	31 or 32

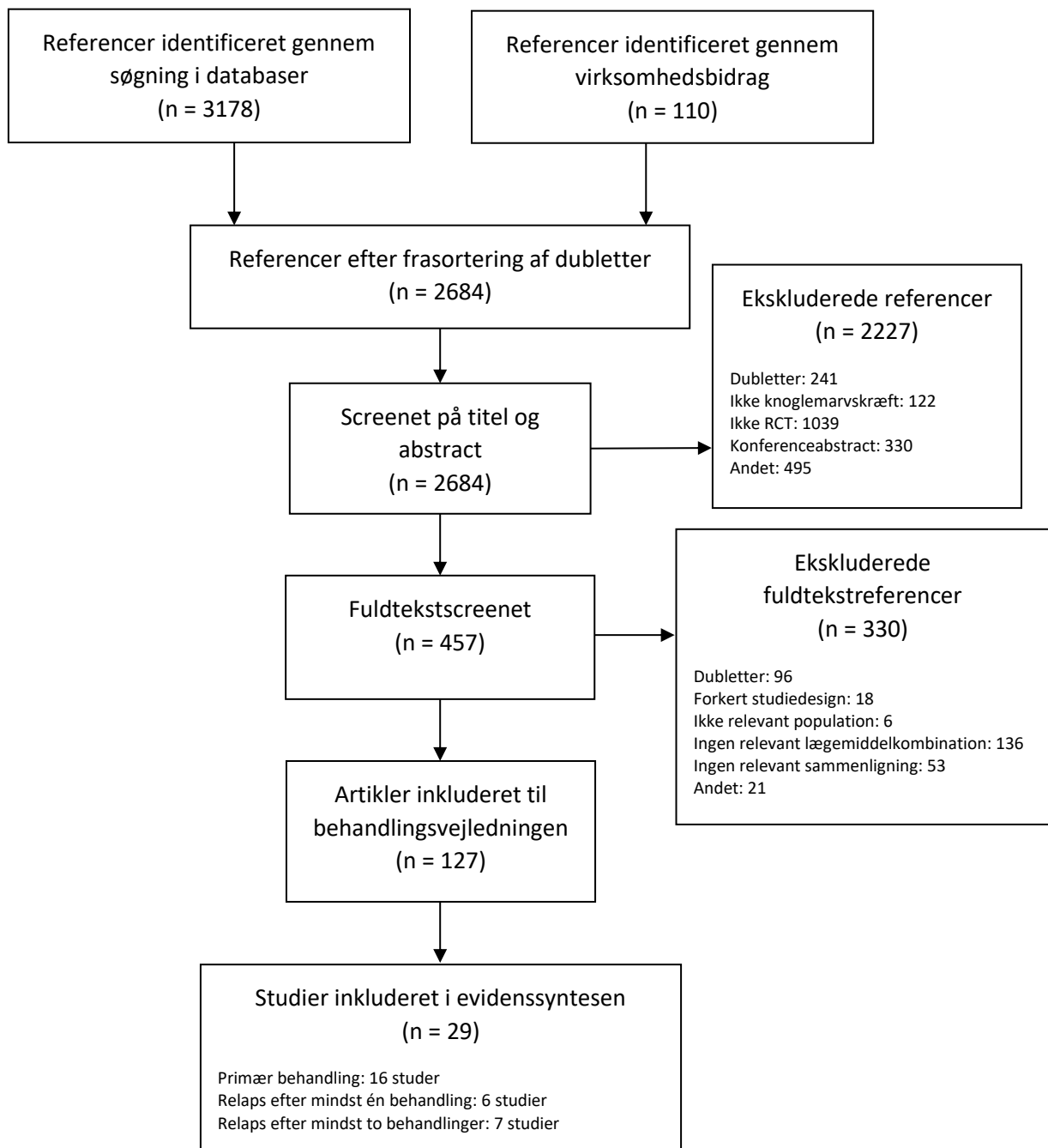
34	prednisolone pivalate/ or prednisolone tebutate/ or prednisolone/ or prednisolone acetate/
35	(prednisolon\$ or predate\$ or predonin\$ or di-adreson-f\$ or diadresonf\$).ti,ab,kw.
36	34 or 35
37	elotuzumab/
38	(elotuzumab\$ or empliti\$ or huluc63\$ or pdl 063\$ or pdl063\$).ti,ab,kw.
39	37 or 38
40	ixazomib citrate/ or ixazomib/
41	(ixazomib\$ or mln9708\$ or mln-9708\$ or mln-2238\$ or mln2238\$ or ninlaro\$).ti,ab,kw.
42	40 or 41
43	panobinostat/
44	(panobinostat\$ or farydak\$ or lbh589\$ or lbh-589\$ or nvp-lbh589\$).ti,ab,kw.
45	43 or 44
46	doxorubicin/
47	(doxorubicin\$ or dox#rubin\$ or dexorubicin\$ or adrubicin\$ or amminac\$ or farmiblastina\$ or ribodoxo\$ or rubex\$ or adriacin\$ or adriamycin\$ or adriamicin\$ or adriblastin\$ or adriablastin\$ or adrimedac\$ or doxo-cell\$ or doxolem\$ or doxotec\$ or myocet\$ or onkodox\$ or cael#x\$ or carcinocin\$ or dox-sl\$ or doxil\$ or doxolem\$ or doxor lyo\$ or doxil\$ or evacet\$ or fi-106\$ or fi106\$ or ifadox\$ or lipodox\$ or mcc-465\$ or mcc465\$ or nsc-123127\$ or nsc123127\$ or rastocin\$ or resmycin\$ or rp-25253\$ or rp25253\$ or rubidox\$ or sarcodoxome\$ or tlc-d-99\$).ti,ab,kw.
48	46 or 47
49	6 or 9 or 12 or 15 or 18 or 21 or 24 or 27 or 30 or 33 or 36 or 39 or 42 or 45 or 48
50	3 and 49
51	exp animal/ not human/
52	50 not 51
53	crossover procedure/
54	double blind procedure/
55	randomized controlled trial/
56	single blind procedure/
57	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.
58	or/53-57
59	52 and 58
60	(systematic review or systematic literature review or drug class review or meta synthesis or meta-analy\$3 or metaanaly\$3).ti.
61	systematic review.ab. and review.pt.
62	(clinical guideline or practice guideline).ti.
63	network meta analysis/ or systematic review/ or meta analysis/ or practice guideline/ or "systematic review (topic)"/
64	(cochrane database of systematic reviews or health technology assessment winchester england or evidence report technology assessment summary or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.
65	or/60-64
66	limit 65 to yr=2013-2018
67	52 and 66
68	59 or 67
69	conference abstract.st.
70	68 not 69
71	limit 70 to exclude medline journals
72	limit 71 to (danish or english or norwegian or swedish or italian or french or german or spanish)
73	remove duplicates from 72

CENTRAL via Cochrane Library

Antal resultater = 1434

#	Søgestreng
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	(myeloma* or ndmm* or ((kahler or kahler's or kahler*) next (disease or morbus))):ti,ab,kw
3	{ or #1-#2 }
4	[mh Bortezomib]
5	(bortezomib* or velcade* or mg-341* or mg341* or mln-341* or mln341* or ldp-341* or ldp341* or PS-341* or PS341*):ti,ab,kw
6	(lenalidomide* or revlimid* or revimid* or cc-5013* or cc5013* or cdc-501* or cdc-5013* or cdc501* or cdc5013* or enmd-0997* or enmd0997* or imid-3* or imid3*):ti,ab,kw
7	[mh Melphalan]
8	(melphalan* or melphalan* or melphalon* or melfalan* or medphalan* or merphalan* or sarcolysin* or sarkolysin* or alkeran* or "phenylalanine mustard" *):ti,ab,kw
9	(daratumumab* or darzalex* or "humax cd38" *):ti,ab,kw
10	[mh Dexamethasone]
11	(dexametason* or dexamethason* or Adexon* or Aeroseb-dex* or Aphthasolone* or Decaderm* or Decadron* or Decaject* or Decameth* or Decaspray* or Dectancy* or Degabina* or Dexabion* or Dexacen* or Dexacort* or Dexafarm* or Dexafree* or Dexair* or Dexalaf* or Dexalergin* or Dexameral* or Dexamonozon* or Dexapos* or Dexa-Rhinospray* or Dexa-sine* or Dexason* or Dexatotal* or Dexone* or dexpak* or Dexasol* or Dropodex* or Flourmethylprednisolone* or Fortecortin* or Gammacorten* or Hexadecadol* or Hexadrol* or Isopto-Dex* or Loverine* or Luxazone* or Martapan* or Maxidex* or Maxitrol* or Methylfluorprednisolone* or Millicorten* or Monopex* or Neofordex* or Oradexon* or Ozurdex* or Sofradex* or Superprednol* or Visumetazone*):ti,ab,kw
12	(carfilzomib* or kyprolis* or pr-171* or pr171*):ti,ab,kw
13	(pomalidomid* or cc4047* or cc-4047* or imnovid* or pomalyst* or actimid*):ti,ab,kw
14	[mh Thalidomide]
15	(thalidomide* or sedoval* or thalomid* or contergan* or distaval* or isomin* or kedavon* or kevadon* or neurosedin* or neurosedyne* or nsc-66847* or nsc66847* or sedalis* or softenon* or synovir* or talimol* or talizer* or telagan* or telargan* or thado* or thalimodide* or thalix*):ti,ab,kw
16	[mh Cyclophosphamide]
17	(cyclophosphamid* or cytophosphan* or cyclophosphan* or endoxan* or enduxan* or neosar* or procytox* or sendoxan* or cytoxan* or alkyroxan* or carloxan* or ciclofosamid* or ciclolen* or cicloxal* or clafen* or cyclo-cell* or cycloblastin* or cyclophar* or cyclostin* or cycloxan* or cyphos* or genoxal* or ledoxan* or ledoxina* or mitoxan* or neosan* or noristan* or procytoxide* or semdoxan* or syklofosamid* or nsc26271* or nsc-26271* or nsc-2671* or nsc2671* or B518* or B-518*):ti,ab,kw
18	[mh Prednisone]
19	(prednisolon* or predate* or predonin* or di-adreson-f* or diadresonf*):ti,ab,kw
20	(elotuzumab* or empliciti* or huluc63* or pdl-063* or pdl063*):ti,ab,kw
21	(ixazomib* or mln9708* or mln-9708* or mln-2238* or mln2238* or ninlaro*):ti,ab,kw
22	(panobinostat* or farydak* or lbh589* or lbh-589* or nvplbh589* or nvp-lbh589*):ti,ab,kw
23	[mh Doxorubicin]
24	(doxorubicin* or dox*rubin* or dextrorubicin* or adrubicin* or amminac* or farmiblastina* or ribodexo* or rubex* or adriacin* or adriamycin* or adriamicin* or adriblastin* or adriablastin* or adrimedac* or doxo-cell* or doxolem* or doxotec* or myocet* or onkodox* or caelyx* or carcinocin* or dox-sl* or doxil* or doxolem* or "doxor lyo" * or doxil* or evacet* or fi-106* or fi106* or ifadox* or lipodox* or mcc-465* or mcc465* or nsc-123127* or nsc123127* or rastocin* or resmycin* or rp-25253* or rp25253* or rubidox* or sarcodoxome* or tlc-d-99*):ti,ab,kw
25	{ or #4-#24 }
26	#3 and #25
27	"conference abstract":pt
28	#26 not #27

Bilag 3: Flowdiagram over udvælgelse af litteratur



Bilag 4: Studie- og baselinekarakteristika

Tabel A: Primærbehandling til patienter der er kandidater til HDT/STS – studie- og baselinekarakteristika

	PETHEMA/GEM	GIMEMA	Moreau 2011	Ludwig 2013/15	IFM2013-04	MM5	EVOLUTION	HOVON-65/GMMG-HD4	Rajkumar 2010	Gay 2015	Attal 2003
Antal patienter	386	480	199	98	338	502	140	827	445	256	399
Studiedesign	RCT	RCT	RCT	RCT, fase 2	RCT	RCT	RCT, fase 2	RCT, open-label	RCT, open-label	RCT, open-label	RCT
Median opfølgning	35 mdr.	36 mdr.	32 mdr.	33/65 mdr.	?	?	20 mdr.			52,0 mdr.	75 mdr.
Intervention (A)	<i>bortezomib thalidomid dexamethason</i>	<i>bortezomib thalidomid dexamethason + dexamethasone maintenance</i>	<i>bortezomib thalidomid dexamethason</i>	<i>bortezomib thalidomid dexamethason</i>	<i>bortezomib thalidomid dexamethason</i>	<i>bortezomib doxorubicin dexamethasone</i>	<i>bortezomib cyclophosphamid de dexamethasone lenalidomide</i>	<i>vincristine, doxorubicin, dexamethasone + HDT/STS + Thal cont.</i>	<i>Rd (highdose) 4 cyklusser (a 28 dage), herefter enten fortsætte til progression, eller udgå af studiet til anden behandling (inkl. HDT) dexamethason (40 mg/dag i 12 dage/cyklus) lenalidomid (25 mg/dag i 21 dage/cyklus)</i>	<i>Induction: lenalidomid + dexamethason + chemotherapy with cyclophosphamid + GCSF konsolidering: high-dose melphalan and ASCT</i>	<i>Induction: (VAD) Single ASCT Maintenance: interferon alfa</i>
Intervention (B)	<i>thalidomid dexamethason</i>	<i>thalidomid dexamethasone + dexamethasone maintenance</i>	<i>thalidomid dexamethason</i>	<i>bortezomib thalidomid cyclophosphamid dexamethason</i>	<i>bortezomib cyclophosphamid dexamethason</i>	<i>bortezomib cyclophosphamid dexamethason</i>	<i>bortezomib cyclophosphamid de dexamethasone Modified VCD at interim: + cyclophosphamid de</i>	<i>bortezomib, doxorubicin, dexamethason + HDT/STS + Bor cont.</i>	<i>Rd (low dose) Som intervention B men: dexamethason (40 mg/dag i 4 dage/cyklus)</i>	<i>Induction: lenalidomide + dexamethasone + chemotherapy with cyclophosphamid de + GCSF konsolidering: cyclophosphamid, lenalidomide, and dexamethasone</i>	<i>Induction: (VAD) Double ASCT Maintenance: interferon alfa</i>
Komparator (C)	<i>vincristine, BCNU, melphalan,</i>						<i>bortezomib dexamethasone lenalidomide</i>				

		<i>cyclophosphamide, prednison/vincristine, BCNU, doxorubicin, dexamethasone + bortezomib</i>										
INKLUSION		≤ 65 år Nydiagnosticeret, ikke tidligere behandlet.								Ikke tidligere behandlet OBS: intet krav om HDT uegnet		
Neutrofile celler		≥ 1 x 10 ⁹ /l								> 1,0 x 10 ⁹ /l		
Aspartat aminotransferase og alanin		-								< 2,5 x øvre grænse for normalt niveau		
Total bilirubin niveau		< 1,5 mg/dl										
Creatinin level		≤ 2 mg/dl								< 25 mg/l		
Serum calcium		< 14 mg/dl										
Antal af blodplader		≥ 50 x 10 ⁹ /l								≥ 75 x 10 ⁹ /l		
Hæmoglobin		≥ 8 g/dl								> 70 g/l		
Performance-status		< 3								ECOG < 3		
BASELINE												
Alder, median (range), år	A	56	58	58 (33-68)	59 (34-65)	58,7 (33,0-70,0)	61,5 (41-81)	57 (25-65)	66 (36-87)	57 (53-62)	52±6	
	B		57	57 (35-65)	60 (26-65)	59,4 (36,0-70,0)	62 (40-75) 63 (40-72)	57 (31-65)	65 (35-85)	56 (51-61)	52±6	
	C						60 (42-75)					
Hæmoglobin, Median (range) [IQR]	B	-						6,7			10,7±2,3	
	C	-						6,6			10,7±2,1	
β2microglobulin level, mg/l, median (range) [IQR]	A	-						3,4	3,8 (0,8-29,7) Missing: 9		5±6	
	B	-						3,4	3,5 (0,6-64,4) Missing: 4		5±9	
	C											
Cytogenetisk risikostatus	A						del 13: 2 (5%) t(4;14): 3 (6%) t(14;16): 0 17p13: 3 (6%)	del(13q): 164 (44%) t(4;14): 35 (13%) del(17p13): 40 (13%)				
	B						del 13: 1 (4%) t(4;14): 2 (6%)	del(13q): 148 (41%)				

								t(14;16): 0 17p13: 5 (16%) del 13: 1 (6%) t(4;14): 1 (6%) t(14;16): 0 17p13: 1 (6%)	t(4;14): 35 (14%) del(17p13): 25 (9%)			
	C							del 13: 1 (3%) t(4;14): 1 (2%) t(14;16): 0 17p13: 4 (10%)				
ISS disease stage	A	I: 107 (45%) II: 91 (39%) III: 38 (16%)		I: 9 (18%) II: 23 (47%) III: 17 (35%)	I: 38 (22%) II: 94 (56%) III: 37 (22%)	I: 94 (37,5%) II: 82 (32,7%) III: 75 (29,9%)	I: 16 (33) II: 22 (46) III: 10 (21)	I: 144 (35%) II: 124 (30%) III: 107 (26%) Unknown: 39 (9%)	I: 33 % II: 41 % III: 26 % Missing 6 %	I: 65 (51%) II: 46 (36%) III: 16 (13%)	I: 17 II: 23 III: 159	
	B	I: 147 II: 160 III: 75 Missing: 4	I: 107 (45%) II: 92 (39%) III: 39 (16%)	I: 12 (24%) II: 22 (45%) III: 15 (31%)	I: 43 (25%) II: 90 (53%) III: 36 (21%)	I: 99 (39,4%) II: 80 (31,9%) III: 72 (28,7%)	I: 11 (33) II: 11 (33) III: 11 (33) I: 8 (47) II: 6 (35) III: 3 (18)	I: 144 (35%) II: 150 (36%) III: 81 (20%) Unknown: 38 (9%)	I: 33 % II: 42 % III: 25 % Missing 6 %	I: 58 (45%) II: 50 (39%) III: 21 (16%)	I: 14 II: 31 III: 155	
	C						I: 16 (38) II: 18 (43) III: 8 (19)					
ECOG performance-status	A								0: 44 % 1: 47 % 2: 9 %			
	B								0: 50 % 1: 41 % 2: 9 %			
	C											
Nyrefunktion	A			> 60 ml/min: 41 (84%)		>177 µmol/l: 39 (15,5%)	> 1,5 mg/dL: 10%	≤ 2: 368 (89%) > 2: 45 (11%) Unknown: 1 (0%)	> 15 mg/l: 14 % < 15 mg/l: 86 %		123±106 (µmol/liter)	
	B			> 60 ml/min: 40 (82%)		>177 µmol/l: 38 (15,1%)	> 1,5 mg/dL: 12% > 1,5 mg/dL: 0%	≤ 2: 376 (91%) > 2: 36 (9%) Unknown: 1 (0%)	> 15 mg/l: 14 % < 15 mg/l: 86 %		119±89 (µmol/liter)	
	C						> 1,5 mg/dL: 5%					
Eksklusions-kriterier		peripheral neuropathy grade _ 2, systemic amyloidosis, and a positive					grade ≥ 2 peripheral neuropathy; serum creatinine ≥ 2.5 mg/dL (moderate severe renal	Exclusion criteria were systemic light chain amyloidosis, non-secretory	grade 2 or higher peripheral neuropathy, active infection, current or prior deep vein		prior treatment for myeloma, another cancer, abnormal cardiac function (indicated by a	

	serology for HIV or hepatitis B or C.						dysfunction allowed); absolute neutrophil count (ANC) < 1000/uL; platelets < 70 000/uL; aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase > 2 times upper limit of normal (ULN); or total bilirubin > 3 times ULN. Patients with myocardial infarction within the previous 6 months, New York Heart Association class III or IV heart failure, uncontrolled angina, or significant arrhythmias were also excluded.	MM, HIV positivity.	thrombosis. Pregnant or nursing women were not eligible. Women of child-bearing potential unwilling to use a dual method of contraception and men who were unwilling to use a condom were not eligible.		systolic ejection fraction less than 50 percent), chronic respiratory disease (indicated by a vital capacity or carbon monoxide diffusing capacity less than 50 percent of predicted), abnormal liver function (indicated by a serum bilirubin level more than 2 mg per deciliter [35 µmol per liter] or an alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase level more than four times the upper limit of normal), and psychiatric disease.
--	---------------------------------------	--	--	--	--	--	--	---------------------	---	--	--

	GMMG	Bologna96	Mellqvist 2013	Sezer 2017	Myeloma X*	Palumbo 2014	IFM 99	IFM 2009	Attal 2012	CALGB
Antal patienter	358	321	370	106	174	251*	597	700	614	460
Studiedesign	RCT	RCT	RCT	RCT, open-label	RCT	RCT, open-label	RCT	RCT, open-label	RCT, double-blind	RCT, open-label
Median opfølgning	>11 years	55 mdr.	38 mdr.			51,2 mdr.		43,5 mdr.	45 mdr.	34 mdr.

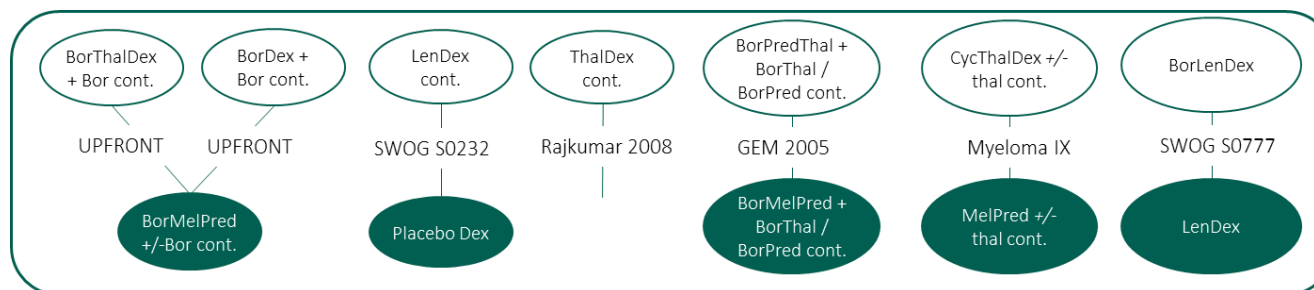
Intervention (A)	Single ASCT + Maintenance: IFN	Double ASCT Vincristine + doxorubicin + dexamethason + cyclophosphamid + melphalan + Busulfan + melphalan	ASCT + Bortezomib	Bortezomib (konsolidering)	Bortezomib + doxorubicin + dexamethason + high-dose melphalan + salvage ASCT	Induction: Bortezomib + dexamethason		Induction: VAD + Double ASCT + Maintenance: pamidronate	Lenalidomide + bortezomib + dexamethason + Høj-dosis melphalan + SCT + Lenalidomide (1 år)	ASCT + Consolidation: Lenalidomide + Maintenance: lenalidomide	lenalidomide
						Consolidation: M + ASCT	Maintenance: Len N = 67				
Intervention (B)	Tandem ASCT + Maintenance: IFN	Single ASCT Vincristine + doxorubicin + dexamethason + cyclophosphamid + melphalan	ASCT + control	Observation	Bortezomib + doxorubicin + dexamethason + cyclophosphamid e	Induction: Bortezomib + dexamethason		Induction: VAD + Double ASCT + Maintenance: Pamidronate + thalidomide	Lenalidomide + bortezomib + dexamethason + Lenalidomide (1 år)	ASCT + Consolidation: Lenalidomide + Maintenance: Placebo	Placebo
						Consolidation: MPR	Maintenance: Len N = 59				
Komparator (C)								Induction: VAD + Double ASCT + Maintenance: No maintenance			
INKLUSION											
Neutrofile celler										absolute neutrophil count of at least 1000 per cubic millimeter	
Total bilirubin niveau										serum bilirubin level no more than 35 µmol/l	
Creatinin level										less than 160 µmol/l	
Antal af blodplader										A count of more than 75,000 per cubic millimeter.	
BASELINE											
Alder, median (range), år	A	54,8 (28,8–65,2)	52,9 +/- 5,7	59,1	58,0 (27–75)	61 (40–73)		59 ± 8 (mean ± SD)	60 (30–66)	55 (22–67)	59 (29–71)
	B	56,3 (32,0–66,2)	52,3 +/- 5,78	58,7	57,0 (35–73)	61 (40–73)		59 ± 8 (mean ± SD)	59 (29–66)	55 (32–66)	58 (40–71)

	C							58 ± 8 (mean ± SD)			
Hæmoglobin, Median (range) [IQR]	A							11,3 ± 2 g/dL			
	B							11,2 ± 2 g/dL			
	C							11,1 ± 2 g/dL			
Antal af blodplader, median (range)	A										
	B	285 (206–323) (x10 ⁹ /l) (IQR)									
	C	297 (224–345) (x10 ⁹ /l) (IQR)									
β2microglobulin level, mg/l, median (range) [IQR]	A	2,6 (1,8–3,0)						3,4 ± 3 mg/L		≤3 mg/liter 45 % >3 mg/liter 55 %	
	B	2,6 (1,7–2,9)						3,3 ± 2,5 mg/L		≤3 mg/liter 45 % >3 mg/liter 55 %	
	C							3,7 ± 5 mg/L			
Cytogenetisk risikostatus	A										Adverse: 7 (16%) Standard: 36 (84%) Chromosome 13: No deletion: 134 Deletion: 60 Unknown: 6 Deletion of chromosome 13: 114 t(4;14) translocation: 26 Deletion of chromosome 17: 30 t(4;14) or deletion of chromosome 17: 52
	B										Adverse: 6 (13%) Standard: 39 (87%) Chromosome 13: No deletion: 136 Deletion: 56 Unknown: 4 Deletion of chromosome 13: 116 t(4;14) translocation: 12 Deletion of chromosome 17: 19 t(4;14) or deletion of chromosome 17: 29
	C										Chromosome 13: No deletion: 142 Deletion: 55 Unknown: 4
ISS disease stage	A		Duric–Salmon stage I: 31 (20%) II: 29 (18%) III: 98 (62%)	I: 48 (38%) II: 48 (38%) III: 29 (23%)		I: 24 (27%) II: 24 (27%) III: 16 (18%) Missing: 25 (28%)		I: 19 II: 50 III: 131	I: 118 (34%) II: 171 (49%) III: 61 (17%)	I: 43 II: 35 III: 22	I: 177 (77%) II: 11 (5%) III: 4 (2%) Missing: 39 (17%)
	B		I: 32 (20%) II: 23 (14%)	I: 58 (41%) II: 44 (31%)		I: 31 (36%) II: 27 (32%)		I: 16 II: 34	I: 115 (33%) II: 170 (49%)	I: 49 II: 36	I: 170 (74%) II: 16 (7%)

			III: 108 (66%)	III: 39 (28%)		III: 8 (9%) Missing: 19 (22%)		III: 146	III: 65 (19%)	III: 15	III: 3 (1%) Missing: 40 (17%)
	C							I: 16 II: 42 III: 143			
Nyrefunktion	A	79,6 (61,9–88,4) umol/l Median (IQR)						101 ± 64 uM			
	B	88,4 (61,9–88,4) umol/l Median (IQR)						101 ± 67 uM			
	C							101 ± 57 uM			
Eksklusions- kriterier	Key exclusion criteria were: plasma cell leukaemia ($\geq 2,0 \times 10^9$ plasma cells/l); cardiac insufficiency (New York Heart Association (NYHA) >2 grade or left ventricular ejection fraction <65%; known human- immunodeficienc y virus (HIV) infection; pregnant, breast-feeding or lactating women.							prior treatment for myeloma, another malignancy, abnormal cardiac function (systolic ejection fraction < 50%), chronic respiratory disease (vital capacity or carbon monoxide diffusion < 50% of normal), abnormal liver function (serum bilirubin > 35 uM or ALAT, ASAT > 4 times normal), psychiatric disease.			
* Maintenance											

Primærbehandling til patienter der ikke er kandidater til HDT/STS

Tabel B: Studie- og baselinekarakteristika for studier der indgår i de indirekte og narrative sammenligninger – primær behandling

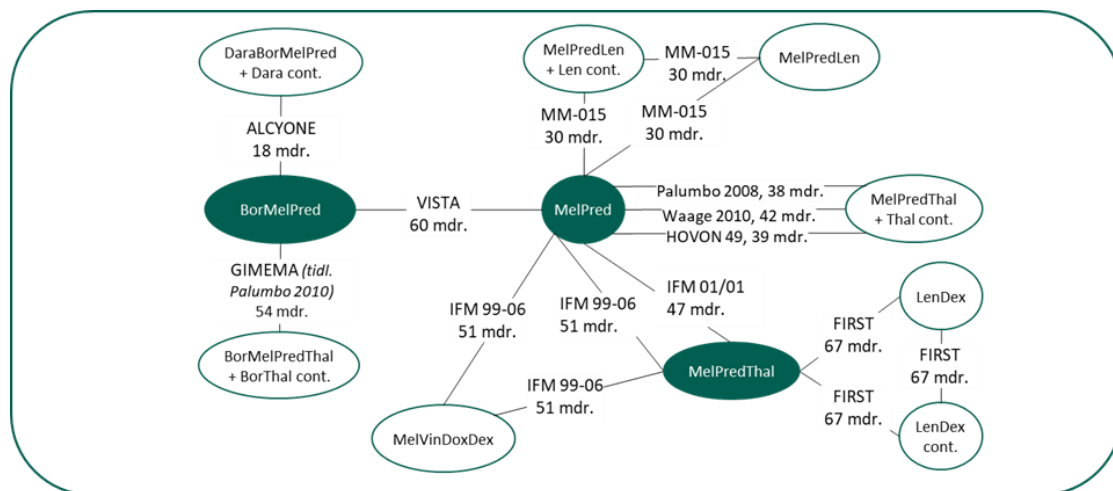


	UPFRONT	GEM2005	Myeloma IX	S0777	SWOG S0232	Rajkumar 2008
Antal patienter	502	260	849	525	192	470
Studiedesign	RCT, open-label	RCT, open-label. Randomisering først til induktionsbehandling, dernæst til vedligeholdelse	RCT, open-label	RCT, open-label	RCT, open-label Cross-over tilladt v. progression på placebo	RCT, dobbeltblindet
Median opfølgning	42,7 mdr.	6 år	44 mdr.	55 mdr.	47,2	18 mdr.
Intervention (A)	BorThalDex-Bor 8 cyklusser (a 21 dage) bortezomib (i.v. 1,3 mg/m ² i 4 dage/cyklus) + dexamethason (p.o. 20 mg i 8 dage af cyklus 1-4, herefter i 4 dage) + thalidomid (p.o. 100 mg i 21 dage/cyklus) Vedligeholdelse, 5 cyklusser (a 35 dage) : bortezomib (i.v. 1,6 mg/m ² i 4 dage/cyklus)					
Intervention (B)	BorMelPred-Bor bortezomib som intervention A + melphalan (p.o. 9 mg/m ² , 4 dage i hver anden cyklus) + prednison (p.o. 60 mg/m ² , 4 dage i hveranden cyklus) Vedligeholdelse som intervention A.	BorMelPred -BorThal / BorMelPred -BorPred 6 cyklusser (a 42 dage) bortezomib (i.v. 1,3 mg/m ² , 2 gange/uge i 1. cyklus, herefter 1 gang/uge) + melphalan (p.o. 9 mg/m ² , 4 dage/cyklus) + prednison (p.o. 60 mg/m ² , 4	CyThalDex +/- thal cont. 6-9 cyklusser (a 28 dage) cyklofosamid (500 mg/uge) + thalidomid (50 mg/dag i 4 uger, herefter dosisøgning med 50 mg/dag indtil maksimal dosis på 200 mg/dag + dexamethason (20 mg/dag i 8	BorLenDex 8 cyklusser (a 21 dage) bortezomib (i.v. 1,3 mg/m ² i 4 dage/cyklus) + lenalidomid (p.o. 25 mg/dag i 14 dage/cyklus) + dexamethason (p.o. 20 mg/dag i 8 dage/cyklus)	LenDex cont. 3 cyklusser (a 35 dage) dexamethason (40 mg/dag i 12 dage/cyklus) lenalidomid (25 mg/dag i 28 dage/cyklus) Vedligeholdelse	ThalDex cont. Gentagne cyklusser (a 28 dage) thalidomid (p.o. 50 mg/dag, fra dag 15: 100 mg/dag, fra cyklus 2: 200 mg/dag)

		dage/cyklus) Vedligeholdelse op til 3 år: bortezomib (1,3 mg/m², 4 dage hver 3. måned) OG prednison (50 mg hver anden dag) ELLER thalidomid (50 mg/dag)	dage/cyklus) +/- Vedligeholdelse thalidomid	kontinuerligt i cyklusser a 28 dage lenalidomid 25 mg/dag i 21 dage/cyklus + dexamethason 40 mg på dag 1,8,15,22	Gentagne cyklusser (a 28 dage) dexamethason (40 mg/dag i 8 dage/cyklus) lenalidomid (25 mg/dag i 21 dage/cyklus)	dexamethason (p.o. 40 mg/dag i 12 dage i cyklus 1-4, herefter i 4 dage)	
Komparator (C)	BorDex-Bor bortezomib + dexamethason som i intervention A Vedligeholdelse som intervention A.	BorPredThal-BorThal / BorPredLen-BorPred bortezomib + prednison som invervention B + thalidomid (50 mg/dag i 15 dage af første cyklus, herefter 100 mg/dag) Vedligeholdelse som intervention B.	MelPred +/- thal cont. melphalan (7 mg/dag i 4 dage/cyklus) + prednison (40 mg/dag i 4 dage/cyklus) Vedligeholdelse som intervention B.	LenDex 6 cyklusser (a 28 dage) lenalidomid (p.o. 25 mg/dag i 21 dage/cyklus) + dexamethason (p.o. 40 mg/dag i 4 dage/cyklus) kontinuerligt i cyklusser a 28 dage lenalidomid 25 mg/dag i 21 dage/cyklus + dexamethason 40 mg på dag 1,8,15,22	Dex cont. dexamethason som intervention B + placebo	Dex cont. dexamethason som intervention B + placebo	
INKLUSION	≥ 65 år (ifølge protokol ≥ 18 år) Nydiagnosticeret, ikke tidligere behandlet	≥ 65 år Nydiagnosticeret, ikke tidligere behandlet	≥ 18 år Nydiagnosticeret (NDMM)	≥ 18 år Nydiagnosticeret (NDMM)	≥ 18 år Ikke tidligere behandlet	Ikke tidligere behandlet	
Neutrofile celler	≥ 1.000 celler/mm ³	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l	-	≥ 1,0 x 10 ³ celler/mm ³	-	≥ 1.000 celler/mm ³	
Aspartat aminotransferase og alanin	≤ 2 x øvre grænse for normalt niveau	-	-	-	-	≤ 3 x øvre grænse for normalt niveau	
Creatinin level/clearance	≤ 2 mg/dl	< 176,8 mmol/l	-	> 30 ml/min	-	≤ 3 mg/dl	
Antal af blodplader	≥ 100.000 x 10 ⁹ /l	≥ 50 x 10 ⁹ /l	-	≥ 80.000 /mm ³	-	> 50.000 celler/mm ³	
Hæmoglobin	-	> 80 g/l	-	> 9 g/dl	-	-	
performance-status	Karnofsky ≥ 50 %	ECOG < 3	-	ECOG 0-3	Zubrod < 3	ECOG < 3	
BASELINE							
Alder, år, median (range) [IQR]	A	73 [66-77]	-	-	-	-	
	B	72 [68-77]	73 (68-77)	73 (58-87)	63 [56-70]	≥ 65 år: 49 % 64 (39-86)	
	C	74,5 [67-79]	73 (69-76)	73 (57-89)	63 [56-71]	≥ 65 år: 47 % 64,4 (31-84)	
β2microglobulin level, mg/l, median (range) [IQR]	A	3,9 [2,8-6,2]	-	-	-	-	
	B	4,1 [3,0-6,2]	< 2,5: 22 % 2,5-5,5: 48 % > 5,5: 29 %	5,0 (0,4-64,0)	≥ 3,5 mg/l: 60 %	-	> 2,5 mg/l: 85,1 %
	C	4,5 [3,1-6,2]	< 2,5: 13 % 2,5-5,5: 53 % > 5,5: 34 %	4,9 (0,3-40,4)	≥ 3,5 mg/l: 63 %	-	> 2,5 mg/l: 84,7 %

Cytogenetisk risikostatus	A			-	-	-	-
	B		Højrisiko: 14 %	-	Højrisiko: 33 %	-	-
	C		Højrisiko: 7 %	-		-	-
ISS disease stage	A	I: 33 % II: 35 % III: 32 %	-	-	-	-	-
	B	I: 25 % II: 39 % III: 36 %	I: 30% II: 40 % III: 30 %	I: 11% II: 37% III: 39% Missing: 13%	-	I: 32 % II: 41 % III: 27 %	Durie Salmon I/II: 33 % III: 67 %
	C	I: 22 % II: 46 % III: 33 %	I: 20 % II: 43 % III: 37 %	I:15% II: 37% III: 39% Missing: 9%	-	I: 35 % II: 40 % III: 25 %	Durie Salmon I/II: 38 % III: 62 %
ECOG performance-status	A	Karnofsky < 70 %: 8 %	-	-	-	-	-
	B	Karnofsky < 70 %: 12 %	-	-	ECOG > 1: 12 %	Zubrod: 0-1: 85 % 2-3: 15 %	0: 17 % 1: 23 % 2: 30 % 3: 0 Missing: 0,4
	C	Karnofsky < 70 %: 11 %	-	-	ECOG > 1: 16 %	0-1: 85 % 2-3: 15 %	0: 23 % 1: 48 % 2: 29 % 3: 0,4 Missing: 0
Nyrefunktion, serum creatinin level	A	median [IQR] 1,0 [0,8-1,4]	-	-	-	-	-
	B	median [IQR] 1,0 [0,8-1,3]	-	-	≥ 2 mg/dl: 5 %	-	-
	C	median [IQR] 1,1 [0,9-1,4]	-	-	≥ 2 mg/dl: 5 %	-	-
Eksklusions-kriterier	smoldering myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance; diagnosis of Waldenström's disease or other conditions in which IgM M-protein is present in the absence of a clonal plasma cell infiltration or lytic bone lesions; prior or current treatment with any systemic therapy for myeloma, excluding prior treatment of hypercalcemia or spinal cord compression with	grade 2 or higher peripheral neuropathy	pregnancy, acute renal failure, asymptomatic myeloma, solitary bone plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, and previous or concurrent active malignancies	No patients with earlier disease were included in this trial. Cardiac status New York Heart Association class III/IV or recent myocardial infarction; active hepatitis B or C or HIV or uncontrolled other infection; previous cancer prior to study registration or enrolment; or poorly controlled diabetes.	IA	prior systemic therapy, with the exception of bisphosphonates, was permitted. Patients were excluded if they had grade 2 or higher peripheral neuropathy, active infection, current or prior deep vein thrombosis. Pregnant or nursing women were not eligible. Women of child-bearing potential who were unwilling to use a dual method of contraception and men who were unwilling to	

	<p>corticosteroids or radiation therapy, respectively; radiation therapy within 2 weeks prior to randomization; major surgery within 30 days prior to randomization; history of allergy to any study drug; grade ≥ 2 peripheral neuropathy within 21 days prior to enrollment; myocardial infarction within 6 months prior to enrollment or New York Heart Association class III or IV heart failure, uncontrolled angina, severe uncontrolled ventricular arrhythmias, or electrocardiographic evidence of acute ischemia or significant conduction system abnormalities in the opinion of the investigator</p>					<p>use a condom were not eligible.</p>
--	--	--	--	--	--	--

Tabel C: Studie- og baselinekarakteristika for studier der indgår i netværksmetaanalysen - primærbehandling


	ALCYONE	GIMEMA	VISTA	MM-015	IFM 01/01	IFM 99-06	Palumbo 2008	Waage 2010	HOVON-49	FIRST
Antal patienter	706	511	682	459	232	447	331	363	333	1623
Studiedesign	RCT, open-label	RCT	RCT, open-label	RCT, double-blind	RCT, blindet	RCT	RCT	RCT, double-blind	RCT, open-label	RCT, open-label
Median opfølgning	16,5 mdr.	54 mdr.	60,1 mdr.	30 mdr.	47,5 mdr.	51,5 mdr.	38,1 mdr.	42 mdr.	39 mdr.	67 mdr.
Intervention (A)	-	-	-	<i>MelPredLen-Len 9 cyklusser (a 28 dage)</i> melphalan (0,18 mg/kg i 4 dage/cyklus) + prednison (2 mg/kg i 4 dage/cyklus) + lenalidomid (10 mg/dag i 21 dage/cyklus) + lenalidomid (10 mg/dag i 21 dage/cyklus) til progression/uacceptable bivirkninger	-	<i>MelPredThal 12 cyklusser (a 42 dage)</i> melphalan (p.o. 0,25 mg/kg, 4 dage/uge) + prednison (p.o. 2 mg/kg, 4 dage/uge) + thalidomid (op til 400 mg/dag, indtil dag 4 i sidste cyklus og stop ved grad 3-4 bivirkninger)	-	-	-	<i>LenDex cont. Gentagne cyklusser (a 28 dage)</i> lenalidomid (25 mg/dag i 21 dage/cyklus) + dexamethason (40 mg/dag i 4 dage/cyklus) Indtil progression/uacceptable bivirkninger
Intervention (B)	<i>DaraBorMelPred -Dara</i>	<i>BorMelPred-BorThal</i>	<i>BorMelPred 9 cyklusser (a 42)</i>	<i>MelPredLen melphalan +</i>	<i>MelPredThal 12 cyklusser (a</i>	<i>Mel100 2 x 4 dage VAD</i>	<i>MelPredThal-Thal</i>	<i>MelPredThal-Thal</i>	<i>MelPred-Thal 8 cyklusser (a 28</i>	<i>LenDex 18 cyklusser (a 28</i>

	<p><i>Op til 9 cyklusser (a 42 dage)</i> bortezomib (s.c. 1,3 mg/m², 1 gang/uge i første cyklus, ellers 2 gange/uge) + melphalan (p.o. 9 mg/m², 1 gang/dag i 4 dage/cyklus) + prednison (p.o. 60 mg/m², 1 gang/dag i 4 dage/cyklus) + daratumumab (p.o eller i.v. 16 mg/kg; 20 mg 1 gang/uge i 1. cyklus, hver 3. uge i 2.-9. cyklus, og herefter hver 4. uge til progression eller uacceptable bivirkninger)</p>	<p><i>9 cyklusser (a 42 dage)</i> bortezomib (i.v. 1,3 mg/m² i 8 dage i cyklus 1-4 og 4 dage i cyklus 5-9) + melphalan (p.o. 9 mg/m² i 4 dage/cyklus) + prednison (p.o. 60 mg/m² i 4 dage/cyklus) + thalidomid (50 mg/dag i 2 år eller indtil progression/død) OBS: dosisreduktion efter inklusion af 139 patienter: 9 cyklusser a 5 uger, bortezomib i 4 dage/cyklus.</p>	<p><i>dage)</i> bortezomib (i.v. 81,3 mg/m²; 8 dage i 1.-4. cyklus, 4 dage i 5.-9. cyklus) + melphalan (9 mg/m²/dag i 4 dage/cyklus) + prednison (60 mg/m²/dag i 4 dage/cyklus)</p>	<p>prednison + lenalidomid som intervention A + placebo til progression</p>	<p><i>42 dage)</i> melphalan (0,2 mg/kg, 4 dage/uge) + prednison (2 mg/kg, 4 dage/uge) + thalidomid (100 mg/dag i 72 uger, med reduktion til 50 mg ved intolerance og stop ved grad 3-4 bivirkninger eller sygdomsprogression)</p>	<p>+ <i>stamcellestøtte med 4 ugers interval</i> vincristin (i.v. 0,4 mg/dag) + doxorubicin (i.v. 9 mg/m²/dag), + dexamethason (p.o. 40 mg/dag) + melphalan x 2 forløb med 2 mdr. interval (100 mg/m²) OBS: se eksklusionskriterier</p>	<p><i>6 cyklusser (a 28 dage)</i> melphalan (p.o. 4 mg/m² i 7 dage) + prednison (p.o. 40 mg/m² i 7 dage) + thalidomid (100 mg/dag indtil progression. 50 % dosisreduktion ved grad 2 bivirkninger, og behandlingsstop ved grad 3)</p>	<p><i>Gentagne cyklusser (a 42 dage) indtil plateau</i> melphalan (0,25 mg/kg i 4 dage/cyklus) + prednison (100 mg/dag i 4 dage/cyklus) + thalidomid (200 mg/dag i 1 uge, herefter 400 mg/dag indtil plateau, herefter 200 mg/dag indtil progression. Dosisreduktion ved bivirkninger ved intolerable bivirkninger)</p>	<p><i>dage)</i> melphalan (0,25 mg/kg i 5 dage/cyklus) + prednison (1 mg/kg i 5 dage/cyklus) + thalidomid (200 mg/dag indtil 4 uger efter sidste MP cyklus) + thalidomid cont. (50 mg/dag indtil progression)</p>	<p><i>dage)</i> lenalidomid + dexamethason dosis som i intervention A</p>
Komparator (C)	<p>BorMelPred bortezomib + melphalan + prednison som i interventionsgruppen.</p>	<p>BorMelPred bortezomib + melphalan + prednison som i interventionsgruppen.</p>	<p>MelPred melphalan + prednison som i interventionsgruppen.</p>	<p>MelPred melphalan + prednison som intervention A + placebo til progression</p>	<p>MelPred melphalan + prednison som i interventionsgruppen + placebo (100 mg/dag i 72 uger)</p>	<p>MelPred melphalan + prednison som i interventionsgruppen A.</p>	<p>MelPred melphalan + prednison som i interventionsgruppen. <i>Cross-over tilladt ved progression.</i></p>	<p>MelPred melphalan + prednison + placebo som i interventionsgruppen.</p>	<p>MelPred melphalan + prednison som i interventionsgruppen.</p>	<p>MelPredThal 12 cyklusser (a 42 dage) melphalan (0,25 mg/kg i 4 dage/cyklus) + prednison (2 mg/kg i 4 dage/cyklus)+ thalidomid (200 mg/dag)</p>
INKLUSION	<p>≥ 65 år ELLER < 65 år og ikke egnet til HDT Nydiagnosticeret, ikke egnet til HDT</p>	<p>≥ 65 år Nydiagnosticeret, ikke egnet til HDT</p>	<p>≥ 18 år Nydiagnosticeret, ikke egnet til HDT, Ikke tidligere behandlet</p>	<p>≥ 65 år Nydiagnosticeret, ikke egnet til HDT</p>	<p>< 75 år Nydiagnosticeret, Durie-Salmon stadie II, III eller højrisiko stadie I</p>	<p>65-75 år ELLER < 65 år og ikke egnet til HDT, Nydiagnosticeret Durie-Salmon stadie II, III eller højrisiko stadie I, Ikke tidligere</p>	<p>> 65 år ELLER < 65 år og ikke egnet til HDT, Nydiagnosticeret, Durie-Salmon stadie II eller III, Ikke tidligere behandlet</p>	<p>Ikke egnet til HDT Nydiagnosticeret, Durie-Salmon stadie I-III, Ikke tidligere behandlet</p>	<p>> 65 år Nydiagnosticeret, Ikke tidligere behandlet</p>	<p>> 65 år ELLER < 65 år og ikke egnet til HDT, Ikke tidligere behandlet</p>

						behandlet (undtaget lavdosis stråleterapi)				
Neutrofile celler	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l	-	-	> 1500/mm ³	-	-	-	-	-	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l
Aspartat aminotransferase og alanin	≤ 2,5 x øvre grænse for normalt niveau	-	-	-	-	-	-	-	-	≤ 3 x øvre grænse for normalt niveau
Total bilirubin niveau	≤ 1,5 x øvre grænse for normalt niveau	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Creatinin clearance	≥ 40 ml/min	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Creatinin level	-	≤ 25 mg/l	≤ 2 mg/dL	< 2,5 mg/dl	< 50 mg/l	< 50 mg/l	-	-	-	-
Korrigeret serum calcium niveau	≤ 14 mg/dl (< 3,5 mmol/l)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antal af blodplader	≥ 70 x 10 ⁹ /l (forudsat at < 50 % af knoglemarv nucleated celler var plasma celler, ellers ≥ 50 x 10 ⁹ /l)	-	-	> 75.000/mm ³	-	-	-	-	-	≥ 50 x 10 ⁹ /l)
Hæmoglobin	≥ 7,5 g/dl	-	-	> 8 g/dl	-	-	-	-	-	-
Performance- status	ECOG: 0-2	Karnofsky: ≥ 60 %	-	-	WHO: ≤ 2 (hvis dette ikke er relateret til knoglemarvskræft)	WHO: < 3 (hvis dette ikke er relateret til knoglemarvskræft)	-	WHO: 0-4	WHO: 0-3	ECOG: 0-2
BASELINE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alder, median (range), år	A	-	-	71 (65-87)	-	≥ 70: 40 %	-	-	-	73 (44,0-91,0)
	B	71 (40-93)	71	71 (57-90)	71 (65-86)	78,5 (75-89)	≥ 70: 39 %	72	74,6	72 (65-87)
	C	71 (50-91)	71	71 (48-91)	72 (65-91)	78,5 (75-89)	≥ 70: 43 %	72	74,1	73 (65-84)
Hæmoglobin, Median (range) [IQR]	B	-	-	-	104 g/l (64-159)	-	106 (73-147)	10,3 [9,3-11,8]	-	-
	C	-	-	-	106 g/l (73-165)	-	102 (57-155)	10,8 [9,7-11,8]	-	-
Antal af blodplader, median (range)	B	-	-	-	222.500/mm ³ (68.000-515.000)	-	-	-	-	-
	C	-	-	-	222.500/mm ³ (33.000-587.000)	-	-	-	-	-
β2microglobulin level,	A	-	-	-	-	> 3,5 mg/l: 62 %	-	-	-	-

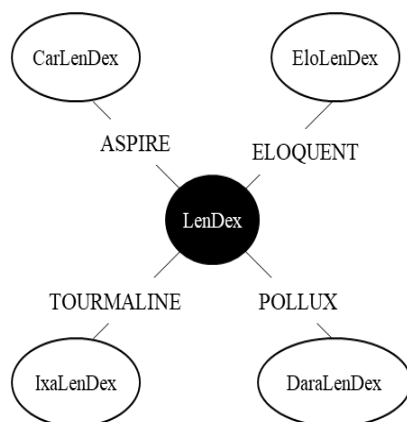
mg/l, median (range) [IQR]	B	-	3,8 (IQR 2,7-5,2)	>5,5 mg/l: 33%	-	> 3,5 mg/l: 69 %	> 3,5 mg/l: 61 %	3,7 (0,36-40) > 3,5 mg/l: 49 %	4,5 [3,1-8,8]	4,0 (95 % CI 1,5-11,1)	
	C	-	4 (IQR 3,0-5,6)		-	> 3,5 mg/l: 68 %	> 3,5 mg/l: 60 %	3,7 (0,2-37,5) > 3,5 mg/l: 45 %	4,2 [3,1-6,4]	4,0 (95 % CI 1,9-14,1)	
Cytogenetisk risikostatus	A	-	-	-	t(4;14): 3,9 % t(14;16): 0 % Del17: 3,9 %	-	t(4;14): 18 %	-	-	-	standard: 83 % højrisiko: 17%
	B	standard: 83 % højrisiko: 17 %	t(4;14): 17 % t(14;16): 5 % Del17: 17 %		t(4;14): 1,3 % t(14;16): 0,7 % Del17: 3,9 %	-	t(4;14): 19 %	-	-	-	-
	C	standard: 85 % højrisiko: 15 %	t(4;14): 14 % t(14;16): 11 % Del17: 13 %		t(4;14): 1,9 % t(14;16): 0 % Del17: 4,5 %	-	t(4;14): 7 %	-	-	-	-
ISS disease stage	A			-	I: 18,4 % II: 32,9 % III: 48,7 % missing: 21,1 %	-	I: 34 % II: 38 % III: 29 %				I/II: 59,6 % III: 40,4 %
	B	I: 20 % II: 40 % III: 41 %	I: 59 23% II: 100 39% III: 47 19% Data missing: 19%	I: 19% II: 47% III: 35%	I: 20,9 % II: 30,7 % III: 48,4 % missing: 13,7 %	I: 25% II: 40% III: 35%	I: 28 % II: 36 % III: 35 %	I: 23 % II: 48 % III: 29 %	I: 13 % II: 37 % III: 36 % Missing: 14 %	I: 27 % II: 25 % III: 19 % Missing: 28 %	I/II: 59,5 % III: 40,5 %
	C	I: 19 % II: 45 % III: 36 %	I: 22% II: 34% III: 22% Data missing: 22%	I: 19% II: 47% III: 34%	I: 18,2 % II: 31,2 % III: 50,6 % missing: 26,6 %	I: 25% II: 45% III: 30%	I: 34 % II: 37 % III: 30 %	I: 25 % II: 46 % III: 29 %	I: 18 % II: 43 % III: 30 % Missing: 9 %	I: 23 % II: 23 % III: 17 % Missing: 36 %	I/II: 59 % III: 41 %
ECOG performance-status	A	-	-	-	Karnofsky performance status, median (range): 80 (60-100)	-	WHO 3-4: 8 %	-	-	-	0: 29 % 1: 48 % 2: 22,2 % ≥3: 0,4 % Missing: 0,4 %
	B	0: 22 % 1: 52 % 2: 26 %	-	Karnofsky performance status ≤ 70: 35 %	Karnofsky performance status, median (range): 80 (60-100)	WHO 3-4: 8 %	WHO 3-4: 11 %	WHO ≥ 3: 7 %	WHO 0-2: 67 % 3-4: 27 % missing: 5 %	WHO 0: 67 % 1: 73 % 2: 20 % 3: 5 %	0: 30,1 % 1: 48,6 % 2: 20,9 % ≥3: 0,4 % Missing: 0
	C	0: 28 % 1: 49 % 2: 24 %	-	Karnofsky performance status ≤ 70: 33 %	Karnofsky performance status, median (range): 90 (60-100)	WHO 3-4: 8 %	WHO 3-4: 7 %	WHO > 3: 4 %	WHO 0-2: 65 % 3-4: 33 % missing: 3 %	WHO 0: 54 % 1: 81 % 2: 25 % 3: 8 %	0: 28,5 % 1: 50,3 % 2: 20,3 % ≥3: 0,4 % Missing: 0,5 %
Nyrefunktion	A	-		-	≥60 ml/min: 47,4 % <60 ml/min: 51,3 % Missing data: 1,3 %	-	≥ 20 mg/L: 9%	-	-	-	<30 ml/min: 8,4 % ≥30-50 ml/min: 23,6 % ≥50 ml/min: 68 %

	B	-	< 30 ml/min: 8 % 30-60 ml/min: 58% > 60 ml/min: 34 %	< 30 ml/min: 6 % 30-60 ml/min: 48% >60 ml/min: 46 %	≥60 ml/min: 54,2 % <60 ml/min: 45,1 % Missing data: 0,7 %	≤ 30 ml/min: 11 %	≥ 20 mg/L: 13 %	median (range): 8 (5,6-120)	median [IQR] 95 [77-131-]	-	<30 ml/min: 8,7 % ≥30-50 ml/min: 22,2 % ≥50 ml/min: 69,1 %
	C	-	< 30 ml/min: 9 % 30-60 ml/min: 62% > 60 ml/min: 28 %	< 30 ml/min: 5 % 30-60 ml/min: 50% >60 ml/min: 46 %	≥60 ml/min: 50 % <60 ml/min: 49,4 % Missing data: 0,6 %	≤ 30 ml/min: 15 %	≥ 20 mg/L: 7 %	median (range): 8 (6-68)	median [IQR] 94 [79,135]	-	<30 ml/min: 10,1 % ≥30-50 ml/min: 23 % ≥50 ml/min: 66,9 %
Eksklusionskriterier		primær amyloidose, monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, Waldenström's macroglobulinemia (or other conditions in which IgM paraprotein is present in the absence of a clonal plasma cell infiltration with lytic bone lesions), previous systemic therapy or stem-cell transplantation, cancer within 3 years before randomization (exceptions were squamouscell and basal-cell carcinomas of the skin, carcinoma in situ of the cervix, and any cancer that was considered to be cured with minimal risk of	uncontrolled or severe cardiovascular disease, psychiatric disease, any grade 2 peripheral neuropathy, and other malignancy within the past 5 years.	grade ≥ 2 peripheral neuropathy or neuropathic pain and.	peripheral neuropathy of grade 2 or higher	previous neoplasms (except basocellular cutaneous or cervical epithelioma); primary or associated amyloidosis; cardiac or hepatic clinically significant dysfunction; clinically significant peripheral neuropathy; history of venous thrombosis during the previous 6 months; or HIV infection, or hepatitis B or C infections.	previous history of another neoplasm (except basocellular cutaneous or cervical epithelioma); primary or associated amyloidosis; cardiac or hepatic dysfunction; peripheral neuropathy; or were infected with HIV, or hepatitis B or C.	another cancer, psychiatric disease, and any grade 2 peripheral neuropathy. Abnormal cardiac function, chronic respiratory disease, and abnormal liver or renal functions were not criteria for exclusion.	Women of childbearing age, patients with psychiatric disease, and those expected to survive less than 3 months were excluded, as were patients who did not cooperate or who refused consent.	presence of amyloid light-chain myeloidosis; polyneuropathy; severe cardiac, pulmonary, and hepatic dysfunction; renal failure with dependency on dialysis; uncontrolled infection of any kind or HIV positivity; and other malignancies. Pretreatment with chemotherapy or corticosteroids was not allowed.	any prior antimyeloma treatment, with the exceptions of radiotherapy, bisphosphonates or short-term steroids. Renal failure requiring dialysis, peripheral neuropathy ≥ grad 2, history of malignancies, other than multiple myeloma, within the last 3 or fewer years.

	recurrence within 3 years), peripheral neuropathy, or grade 2 or higher neuropathic pain					did not proceed to transplantation.				
--	--	--	--	--	--	-------------------------------------	--	--	--	--

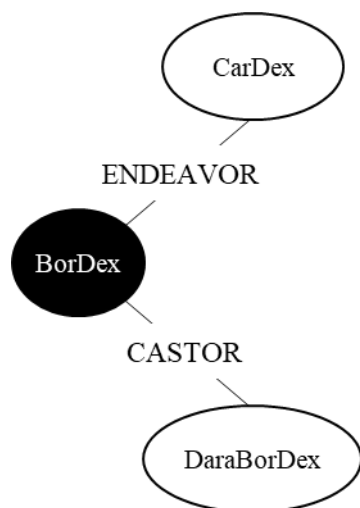
Første relapsbehandling – studie- og baselinekarakteristika

Tabel D: Studie- og baselinekarakteristika – første relapsbehandling, ikke lenalidomidrefraktære



	ASPIRE	TOURMALINE	ELOQUENT-2	POLLUX
Antal patienter	792	722	646	569
Studiedesign	Randomiseret, open-label, multicenter, fase 3	Randomiseret, dobbeltblindet, fase 3	Randomiseret, open-label, multicenter, fase 3	Randomiseret, open-label, multicenter, fase 3
Intervention	CarLenDex	IxaLenDex	EloLenDex	DaraLenDex
Komparator	LenDex (25 mg D1-21) + (40 mg D1,8,15,22)	Placebo-LenDex (25 mg D1-21) + (40 mg D1,8,15,22)	LenDex (25 mg D1-21) + (40 mg D1,8,15,22)	LenDex (25 mg D1-21) + (40 mg weekly)
Tid siden diagnose		Median 42,8 mdr. (3-306)		Median 43,2 mdr.
Tidligere behandlinger, antal	Median: 2 (1-3) Tidligere 1: 43,1 % Tidligere 2 eller 3: 56,7 %	Tidligere 1: 61 % Tidligere 2: 29 % Tidligere 3: 10 %	Median 2 (1-4) Tidligere 1: 48 % Tidligere 2: 36 % Tidligere 3 eller flere: 16 %	Median 1 (1-11) Tidligere 3 eller flere: 19,2 %
Tidligere behandlinger, type	Tidligere Bor: 65,8 % Tidligere Len: 19,8 %	Tidligere Bor: 69 % Tidligere Car: 2 % Tidligere Len: 12 % Tidligere Thal: 45 % Tidligere HDT/STS: 57 %	Tidligere Bor: 70 % Tidligere Mel: 65 % Tidligere Len: 6 % Tidligere Thal: 48 % Tidligere HDT/STS: 54 %	Tidl. proteasom-inh.: 85,6 % Tidl. alkylerende: 94 % Tidl. IMiD: 55,2 % Tidl. Bor og Len: 15 % Tidl. HDT/STS: 63,3 %
Primær behandling	Ingen info	Ingen info	Ingen info	Ingen info
Alder	64 (31-91) Andel > 65 år: 49,6 %	66 (30-91) Andel > 65 år: 52 %	66 (37-91) Andel > 65 år: ca. 57 %	65 (42-87) Andel > 65 år: 50,6 %

Cytogenetisk risikostatus	Høj: 12,6 % Standard: 40,0 % Lav: 47,3 %	Høj: 19 % Standard: 57 %	Del(17p): 32 % t(4;14): 9 %	Høj: ca. 16 % Standard: ca. 84 %
ISS disease stage	Ingen info	I: 64 %, II: 24 %, III: 12 %	I: 43 %, II: 32 %, III: 21 %	I: ca. 48 %, II: ca. 31 %, III: ca. 20 %
ECOG performancestatus	0 eller 1: 90,5 %, 2: 9,5 %	0: 49 %, 1: 45 %, 2: 6 %	Ingen info	0: 53 %, 1 eller 2: 47 %
Refraktæritet	Ikke-responsiv for Bor: 15% Refraktær for IMiD: 22 % Ikke responsiv for bor og refraktær for IMiD: 6 %	Proteasomhæmmere: 2 % IMiD: 23 %	Bor: 22 % Thal: 10 %	Protea-inh: ca. 17 % IMiD: 3,9 % Proteasom-inh. og IMiD: ca. 4 %
Nyrefunktion	Middel: 85,4 ± 29,6 ml/min 30-50 ml/min: 7,1 % > 50 ml/min: 91,9 %	Median: 78,4 (20-233) 30-60 ml/min: 23 % 60-90 ml/min: 39 % > 90 ml/min: 36 %	30-60 ml/min: ca. 25 % > 60 ml/min: ca. 75 %	> 30 ml/min: alle
Efterfølgende behandlinger	Ingen info	Ingen info	Ingen info	Ingen info
Median opfølgning	32 måneder	14 måneder	24,5 måneder	13,5 måneder

Tabel E: Studie- og baselinekarakteristika – første relapsbehandling, lenalidomidrefraktære


	ENDEAVOR	CASTOR
Antal patienter	929 (studiet)	498 (studiet)
Studiedesign	Randomiseret, open-label, multicenter, fase 3	Randomiseret, open-label, multicenter, fase 3
Intervention	CarDex	DarBorDex
Komparator	BorDex	BorDex
Tid siden diagnose	Ingen info	3,87 år (0,7-20,7)
Tidligere behandlinger, antal	Median 2 (1-2) 1: 50 % 2: 34 % 3: 16 %	Median 2 (1-9) 1: 48,6 % 2: 27,9 % 3: 14,7 % > 3: 8,8 %
Tidligere behandlinger, type	Bor: 54 % Car: < 1 % Len: 38 % Thal: 45 %	Alkylerende behandling: 95,6 % Proteasom inhibitor: 67,3 % Immunomodulatory drug: 71,1 % PI + immunomodulatory drug: 44,6 %
Primær behandling	Ingen info	Ingen info
Alder	65 (35-89)	64 (30-88)
Cytopenetisk risikostatus	Høj: 21 % Standard: 61 % Ukendt: 12 % Manglende: 6 %	Standard: 77,3 % Høj: 22,7 %
ISS disease stage	I: 44 % II-III: 56 %	I: 39 % II: 37,5 % III: 23,5 %
ECOG performancestatus	0: 48 % 1: 45 % 2: 7 %	Ingen info
Refraktæritet	Ingen info	76 % til tidligere linje
Nyrefunktion	Mean (SD): 76,7 ml (31,8) < 30: 6 % 30 < 50: 12 % 50- < 80: 40 % ≥ 80: 42 %	Ukendt
Efterfølgende behandlinger	Ingen info	Ingen info
Median opfølgning	37,5 måneder OS, 11,9 måneder PFS	7,4 måneder

Anden relapsbehandling – studie- og baselinekarakteristika

Tabel F: Studie- og baselinekarakteristika for studier der indgår i den narrative sammenligning – anden relapsbehandling

		SIRIUS	PANORAMA 1	MM-002	MM-003	MMVAR/IFM	Hjorth 2012	Baz 2016
Antal patienter (Intervention/komparator)		106/18	387/381	113/108	302/153	134/135	67/64	36/34
Studiedesign		RCT fase 2	RCT fase 3	RCT fase 2	RCT fase 3	RCT	RCT	RCT
Intervention (I)		Dara, 16 mg/kg	PanoBorDex	Pom+LoDEX	Pom + loDex	BorThalDex	ThalDex	PomCyDex
Komparator (K)		Dara, 8 mg/kg	Placebo + BorDex	Pom	HiDex	ThalDex	BorDex	PomDex
Tid siden diagnose (median, range)	I	4,8 år (1,1-23,8)	37,1 mdr.	IA	5,3 år (0,6-30)	-	28 mdr. (2-426)	
	K	IA	38,9	IA	6,1 år (0,9-21,)	-	29 mdr. (5-122)	
Tidligere behandlinger, median (range)	I	5 (2-14) > 3: 82 %	1: 51 % 2: 32 % 3: 17 %	5 (2-13) > 2: 95 %	5 (2-14) > 2: 94 %	-	-	4 (2-9)
	K	IA	1: 52 % 2: 28 % 3: 20 %	5 (1-12) > 2: 95 %	5 (2-17) > 2: 95 %	-	-	4 (2-12)
Tidligere behandling, type, procentandel	I	Bor: 99 % Len: 99 % Thal: 44 % Dex: 100 % Car: 50 % Pom: 63 % stem cell transplantation: 80 %	Bor: 44 % Len: 19 % Thal: 53 % Mel: 30 % Cy: 47 % Dex: 80 % Bor + immuno: 24 % BorDex: 38 %	Len+Bor: 100 % Thal: 67 % Dex 99 % Car: 17 % Stem cell transplant: 74 %	Bor: 100 % Len: 100 % Thal: 57 % Dex: 98 % SCT: 71 % alkylator: 99 %	Bor: 20 % Thal: 8 %	High dose Mel: 49 %	Bortezomib Carfilzomib Melphalan Autolog stamcelletransplantation alkylating agent
	K	IA	Bor: 42 % Lena: 22 % Thal: 49 % Mel: 27 % Cy: 44 % Dex: 83 % Bor + immu: 26 % BorDex: 38 %	Len+Bort: 100 % Thal: 67 % Dex 99 % Car: 29 % Stem cell transplant: 76 %	Bor: 100 % Len: 100 % Thal: 61 % Dex: 99 % SCT: 69 % alkylator: 98 %		High dose Mel: 52 %	
Alder, median (år, range)		I 63,5 (31-84)	63 (56-69) 58% under 65 år	64 (34-88)	64 (35-84)	61,2 (29-76)	71 (38-85)	65 (50-73)

			9% over 75 år		45 % < 65 år 8 % > 75 år			
	K	65,5 (49-76)	63 (56-68) 58% under 65 år 7% over 75 år	61 (37-88)	65 (35-87) 47 % < 65 år 8 % > 75 år		71 (50-84)	64 (50-78)
Cytogenetisk risikostatus	I	t (4; 14): 10 % del 17p: 17 % del 13q: 32 % amp1q21: 24 % Other: 45 %	IA	High-risk: 27 % Standard-risk: 50 %	IA	Normal: 41 % Anormal: 59 %	-	High risk: 21 %
	K	IA	IA	High-risk (del(17p13 og/eller t(4p16/14q32)): 28 % Standard-risk: 40 %	IA		-	High risk: 22 %
ECOG performancestatus, andel	I	0: 27 % 1: 65 % 2: 8 %	0: 45 % 1: 49 % 2: 5 %	0: 28 % 1: 60 % 2: 12 % 3: 0 %	0-1: 82 % 2-3: 17 %	-	WHO 0-1: 80 % 2-3: 20 %	-
	K	IA	0: 43 % 1: 49 % 2: 8 %	0: 22 % 1: 66 % 2: 10 % 3: 2 %	0-1: 80 % 2-3: 18 %	-		-
refraktæritet, antal	I	Bor: 90 % Car: 48 % Lena: 88 % Poma: 63 % Thal: 27 % Alky. agent: 77 % Bor + Len: 82 % Bor + Len + car: 40 % Bor + Len + Pom: 54 % Bor + Len + Car + Pom: 31 %	IA	IA	I alt: 82 % Bor: 15 % Len: 95 % Bor + Len: 75 %	-	Primær: 16 % Relaps: 11 %	Bor: 71 % Car: 38 %
	K	IA	IA	IA	I alt: 82 % Bor: 15 % Len: 92 % Bor + Len: 74 %	-		Bor: 78 % Car: 44 %

Nyrefunktion (Creatinine clearance)	I	≥ 1,0 mL/s: 57 % 0,5 to < 1,0 mL/s: 40 % <0,5 mL/s: 4 %	60-89 mL/min: 68 % ≥ 90 mL/min: 31 %	IA	< 60 mL/min: 31 %	Serum creatinin, median (range): 79,6 (2,3-857)	1,0 mg/dL (SD 0,5)	0,9 mg/dL (0,6-2,1)
	K	IA	60–89 mL/min: 65% ≥90 mL/min: 34%	IA	< 60 mL/min: 39 %		1,6 mg/dL (SD 1,8)	1 mg/dL (0,5-2,3)
Median opfølgning, mdr. (range)	I	IA	6,47	16,1	IA	-	-	-
	K	IA	5,59	12,3	IA	-	-	-
	alle	9,3 (0,5-14,4)	IA	14,2	10 (IQR 7,2-13,2)	30 mdr.	-	-

Bilag 5: Resultater – data fra inkluderede studier

Tabel G: Primærbehandling til patienter der er kandidater til HDT/STS – data fra inkluderede studier

Studie (RCT fase 3 medmindre andet er angivet)	Interventions- og kontrolgrupper i studiet			Effektmål	INDUKTION			HDT/STS (ASCT)			KONSOLIDERING			KONTINUERLIG BEHANDLING						
	A	B	C		A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C				
PETHEMA/GEM Rosinol 2012 NCT00461747 Follow-up: 35,2 mdr.	BorThalDex, 24 uger thalidomide 200 mg daily (escalating doses in the first cycle: 50 mg on days 1 to 14, and 100 mg on days 15 to 28), and dexamethasone 40 mg orally on days 1-4 and 9-12 at 4-week intervals for 6 cycles + bortezomib 1.3 mg/m2 on days 1, 4, 8, and 11 of each cycle N = 130 Poor cytogenetics: t(4;14), t(14;16), del(17p): 18 %	ThalDex, 24 uger thalidomide 200 mg daily (escalating doses in the first cycle: 50 mg on days 1 to 14, and 100 mg on days 15 to 28), and dexamethasone 40 mg orally on days 1-4 and 9-12 at 4-week intervals for 6 cycles N = 127 Poor cytogenetics: t(4;14), t(14;16), del(17p): 17 %	VBMCP/VBAD/B, 24 uger 4 cycles of alternating vincristine, BCNU, melphalan, cyclophosphamide, prednisone/vincristine, BCNU, doxorubicin, dexamethasone + 2 cycles of bortezomib (1,3 mg/m2 on days 1,4,8, 11 at 3-week intervals) N = 129 Poor cytogenetics: t(4;14), t(14;16), del(17p): 18 %	Median OS (mdr.) efter relaps til død eller last visit	30,6	20,3	28													
				Median PFS, mdr. (fra randomisering)	56,2*	28,2	35,3										PFS was significantly longer with thalidomide/bortezomib compared with thalidomide alone and with alfa2-IFN (78% vs 63% vs 49% at 2 years)			
				Median PFS (mdr.) high risk cytogenetics	23,5	8,9	18													
				CR (%)	35*	14	21													
				CR (%) high risk cytogenetics	35*	0	22													
				All patients were planned to undergo ASCT with high-dose melphalan at 200 mg/m2 in a single dose or in 2 divided doses of 100 mg/m2 on days 3 and 2 followed by stem cell support. Three months after ASCT, patients were randomized to receive maintenance therapy with interferon alfa-2b (3 MU subcutaneously 3 times per week) versus thalidomide 100 mg per day orally versus thalidomide 100 mg per day orally plus one cycle of bortezomib on days 1, 4, 8, and 11 every 3 months. Maintenance therapy was planned for 3 years.	VGPR (%) (post-hoc)	25	15	15												
				≥ PR (%)	25	33	39													
BO (%)	7	3	3																	
GIMEMA Cavo 2010 NCT01134484 Follow-up: 36/ mdr.	BorThalDex INDUCTION: three 21-day cycles: 1,3 mg/m2 bortezomib on days 1, 4, 8, and 11, 100 mg thalidomide daily for the first 14 days and 200 mg thalidomide daily thereafter, 40 mg dexamethasone on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, and 12 CONSOLIDATION: two 35-day cycles: 1,3 mg/m2 bortezomib on days 1, 8, 15, and 22, 100 mg thalidomide daily, 40 mg dexamethasone on days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23	ThalDex INDUCTION: three 21-day cycles: 100 mg thalidomide daily for the first 14 days and 200 mg thalidomide daily thereafter 40 mg dexamethasone on days 1-4 and 9-12 CONSOLIDATION: two 35-day cycles: 100 mg thalidomide daily, 40 mg dexamethasone on days 1-4 and 20-23 N = 239 (ITT angivet til 238) Absence of del(13q), t(4;14), or del(17p): 48 %		OS, andel estimeret v. 3 år (%)										86	84					
				PFS, andel estimeret v. 3 år (%)												68	56			
				PFS højrisiko cytogenetik													Effekten af VTD er upåvirket af højrisiko cytogenetik.			
				CR (%)	19*	5		første: 38* anden: 42	første: 23 anden: 30		49*	34				58*	41			
				≥ VGPR (%)	62*	28		første: 79* anden: 82*	første: 58 anden: 64		85*	68				89*	74			

	N = 241 (ITT angivet til 236) Absence of del(13q), t(4;14), or del(17p): 46 %			≥ PR (%)	93*	79		første: 93*	første: 84		92	84		96*	89	
	All patients: First ASCT: 200 mg/m2 melphalan, 5 µg/kg G-CSF daily starting on day 5 after melphalan + 100 mg thalidomide daily and 40 mg dexamethasone on days 1–4, every 28 days + Second ASCT 200 mg/m2 melphalan 5 µg/kg G-CSF daily starting on day 5 after melphalan MAINTENANCE 40 mg dexamethasone on days 1–4, every 28 days			BO (%)	3,8	4,6		første: 5,5	første: 3,9		2,2	0,6		5,3	2,9	
								anden: 93	anden: 84							
								anden: 6,5	anden: 0,6							
Moreau 2011 NCT00910897 Follow-up: 32 mdr.	BorThalDex Four 3-week cycles: 1,3 mg/m2 bortezomib on days 1, 4, 8, and 11; thalidomide 100 mg/day administered orally, and 40 mg dexamethasone on days 1-4 and 9-12 (cycles 1,2) N = 100 Patients with t(4;14) and/or del (17p): 26 %	BorDex Four 3-week cycles: 1,3 mg/m2 bortezomib on days 1, 4, 8, and 11; 40 mg dexamethasone on days 1-4 and 9-12 (cycles 1,2) N = 99 Patients with t(4;14) and/or del (17p): 15 %		OS										no difference regarding overall survival		
				Median PFS mdr. fra randomisering										26	30	
				CR (%)	13	12		29	31					t(4;14) and/or del (17p) NOT a prognostic factor		
				≥ VGPR (%)	49	36		74*	58							
				≥ PR (%)	90	77		89	86							
				BO (%)				0	5							
	91 efter VTD og 89 efter VD: + 1 cycle of melphalan (200 mg/m2) + ASCT Subsequent treatment was at the physician's discretion (more patients in the VD arm received consolidation (24 vs. 16) and maintenance therapy (22 vs. 15))															
Ludwig 2013 NCT00531453 Follow-up: 33 mdr. FASE 2-studie	BorThalDex Four 3-week cycles: i.v. bortezomib (1,3 mg/m2; days 1, 4, 8, 11), thalidomide (100 mg; days 1–21), and dexamethasone (40 mg; days 1–4, 9–12) N = 49	BorThalCyDex Four 3-week cycles: i.v. bortezomib (1,3 mg/m2; days 1, 4, 8, 11), thalidomide (100 mg; days 1–21), and dexamethasone (40 mg; days 1–4, 9–12), cyclophosphamide (400 mg/m2; days 1, 8) N = 49		OS, 3-årsoverlevelse										80	79,7	
				Median PFS mdr. fra randomisering (OBS få events)										25,1	23,5	
				CR (normalized serum free light chain ratio) (%)	24	23		24	23							
				VGPR (%)	18	25		4	5							
				PR (%)	31	27		11	18							
				BO (%)	6	6										
				Livskvalitet (QLQ-C30 Global health, 0-100)				71	60,9							
	48 efter VTD og 42 efter VTCD: single (or double, n = 4) HDCT-ASCT according to standard practice at study centers. Type of subsequent therapy was similar in both arms															
Ludwig 2015 NCT00531453 Follow-up: 64,8 mdr. FASE 2-studie	BorThalDex Four 3-week cycles: i.v. bortezomib (1,3 mg/m2; days 1, 4, 8, 11), thalidomide (100 mg; days 1–21), and dexamethasone (40 mg; days 1–4, 9–12) N = 49	BorThalCyDex Four 3-week cycles: i.v. bortezomib (1,3 mg/m2; days 1, 4, 8, 11), thalidomide (100 mg; days 1–21), and dexamethasone (40 mg; days 1–4, 9–12), cyclophosphamide (400 mg/m2; days 1, 8) N = 49		OS, andel v. 5 år (%)										69,1 [54,1; 80,1]	65,3 [50,3; 76,8]	
				PFS, andel v. 5 år (%)										40,1 [26,2; 53,5]	26,5 [15,2; 39,3]	
				CR												

			VGPR																	
48 efter VTD og 42 efter VTCD: single (or double, n = 4) HDCT-ASCT according to standard practice at study centers. Type of subsequent therapy was similar in both arms			PR																	
			BO																	No new adverse events reported (incl. second primary malignancies)
IFM2013-04 Moreau 2016 NCT01564537	BorThalDex Four 3-week cycles: s.c. bortezomib (1,3 mg/m ² ; days 1, 4, 8, 11), p.o. thalidomide (100 mg; days 1–21), and dexamethasone (40 mg; days 1–4, 9–12) N = 169 Patients with t(4;14) and/or del (17p): 19 %	BorCyDex Four 3-week cycles: s.c. bortezomib (1,3 mg/m ² ; days 1, 4, 8, 11), p.o. cyclophosphamide (500 mg/m ² ; days 1, 8, 15), and dexamethasone (40 mg; days 1–4, 9–12) N = 169 Patients with t(4;14) and/or del (17p): 17 %	OS																	
			PFS																	
	≥ CR (%)			13	8,9															
	≥ VGPR (%)			66,3	56,2															
	≥ PR (%)			92,3*	83,4															
159 efter VTD og 155 efter VCD: single or tandem ASCT + conditioning regimen and/or maintenance therapy at the discretion of each center			BO																	
MMS Mai 2015	BorDoxDex Three 4-week cycles: i.v. or s.c. bortezomib (1,3 mg/m ² ; days 1, 4, 8, 11), i.v. doxorubicin (9 mg/m ² ; days 1-4, 9-12 og 17-20), p.o. dexamethasone (20 mg; days 1-4, 9-12, 17-20) N = 251 Patients with t(4;14): 11,6 % Patients with del (17p): 12 %	BorCyDex Three 4-week cycles: bortezomib (1,3 mg/m ² ; days 1, 4, 8, 11), i.v. cyclophosphamide (900 mg/m ² ; day 1), p.o. dexamethasone (40 mg; days 1-2, 4-5, 8-9, 11-12) N = 251 Patients with t(4;14): 10,1 % Patients with del (17p): 10,4 %	OS																	
			PFS																	
	CR (%)			4,4	8,4															
	≥ VGPR (%)			34,3	37,0															
	≥ PR (%)			72,1	78,1															
218 efter VAD og 222 efter VCD: single or tandem ASCT at the discretion of each center. Consolidation therapy consisted of two cycles of lenalidomide (25 mg, days 1–21) followed by lenalidomide maintenance (for the first 3 months 10 mg/day continuously and thereafter 15 mg/day continuously) for either 2 years (A1+A2) or until CR (B1+B2).			BO																	
EVOLUTION Kumar 2012 NCT00507442 Follow-up: 20 mdr.	BorCyLenDex Eight 3-week cycles: bortezomib (1,3 mg/m ² ; days 1, 4, 8, 11), p.o. cyclophosphamide (500 mg/m ² ; days 1, 8), dexamethasone (40 mg; days 1, 8 15), lenalidomide (15 mg; days 1-14) N = 48	BorCyDex Eight 3-week cycles: bortezomib (1,3 mg/m ² ; days 1, 4, 8, 11), p.o. cyclophosphamide (500 mg/m ² ; days 1, 8), and dexamethasone (40 mg; days 1, 8 15) N = 33 Modified VCD at interim: + cyclophosphamide on day 15 (N=17)	BorLenDex Eight 3-week cycles: bortezomib (1,3 mg/m ² ; days 1, 4, 8, 11), dexamethasone (40 mg; days 1, 8 15), lenalidomide (25 mg; days 1-14) N = 42	Estimeret OS, andel v. 1 år (%)				100	100 (mod. VCD: 100)	100					92	100 (mod. VCD: 100)	100			
				PFS, andel v. 1 år (%)				100	88 (mod. VCD: 100)	100							86	93 (mod. VCD: 100)	83	
				CR across all cycles (%)			25	22 (mod VCD: 47)	24											
				≥ VGPR			58	41 (mod)	51											

						VCD: 53)														
	<p align="center">+ four 6-week cycles of bortezomib maintenance</p> <p>Overall, 33%-45% of patients across the 4 arms completed all 8 cycles of induction, and 19%-30% of patients completed maintenance as planned. The majority of patients who went off-study before starting any maintenance therapy did so to undergo ASCT. 1-year PFS for high-risk patients (n = 24) was 100% vs. 85% for standard-risk patients, similar across study arms.</p>			<p align="center">≥ PR</p>	88	75 (mod VCD: 100)	85													
				<p align="center">BO (%)</p>	21	12 (mod VCD: 6)	19													
HOVON-65/GMMG-HD4 Sonneveld 2012 Follow-up ikke angivet Goldsmidt 2018 Follow-up: 96 mdr.	VinDoxDex + ASCT + Thal cont. Three 4-week cycles: vincristine 0,4 mg (i.v., on days 1–4), doxorubicin 9 mg m ⁻² (i.v., days 1–4), dexamethasone 40 mg (p.o., days 1–4, 9–12, 17–20) N = 414	BorDoxDex + ASCT + Bor cont. Three 4-week cycles: bortezomib 1,3 mg m ⁻² (i.v. days 1, 4, 8, 11), doxorubicin 9 mg m ⁻² (i.v. days 1–4), dexamethasone 40 mg (p.o. days 1-4, 9–12, 17–20) N = 413		<p align="center">OS, andel v. 8 år (%)</p>													47	50		
				<p align="center">PFS, andel v. 8 år (%)</p>														21	27	
				<p align="center">PFS, censoreret v. HDT/STS, andel v. 8 år (%)</p>														14	21	
				<p align="center">CR (%)</p>	2	7*		9	21*											
				<p align="center">≥ VGPR (%)</p>	5	11*		36	62*											
				<p align="center">≥ PR (%)</p>	54	78*		75	88*											
			<p align="center">BO (%)</p>	3	6		4	14									30	11		
Rajkumar 2010 NCT00098475 Follow-up: 35,8 mdr.	Len + high-dose Dex Minimum of Four 4-week cycles: lenalidomide (p.o. 25 mg, days 1–21), dexamethasone (p.o. 40 mg, days 1–4, 9–12, 17–20) N = 223	Len + low-dose Dex Minimum of Four 4-week cycles: lenalidomide (p.o. 25 mg, days 1–21), dexamethasone (p.o. 40 mg, days 1, 8, 15, 22) N = 222		<p align="center">OS, andel v. 1 år (%)</p>	87	96*														
				<p align="center">OS, andel v. 2 år (%) OBS: få patienter</p>	75	87														
				<p align="center">PFS, median, mdr.</p>	19	25														
				<p align="center">CR (%)</p>	5	4														
				<p align="center">≥ VGPR (%)</p>	50*	40														
				<p align="center">PR (%)</p>	31	30														
			<p align="center">BO (%)</p>	27	19															
Gay 2015 Follow-up: 52 mdr.	<p align="center">INDUCTION</p> Four 4-week cycles: lenalidomide (25 mg; days 1-21), dexamethasone (40 mg; days 1, 8 15, 22), cyclophosphamide (3 g/m ²) N = 387			<p align="center">OS, andel v. 4 år (%)</p>	OBS: In the 256 patients who were eligible for consolidation, OS at 4 years was significantly shorter with CRd compared with M+ASCT (73% [95% CI 65–82] vs 86% [79–92]; HR 2,40 [1,32–4,38])						LenPred: 68 Len: 76	LenPred: 77 Len: 75								
				<p align="center">PFS, median (mdr)</p>	OBS: In the 256 patients who were eligible for consolidation, median PFS was significantly shorter with CRd than with M+ASCT (28,6 months [95% CI 20,6–36,7] vs 43,3 months [33,2–52,2]; HR for the first 24 months 2,51 [1,60–3,94])						LenPred: 24 Len: 28	LenPred: 38 Len: 32								

	<p>CONSOLIDATION (CyLenDex) six 4-week cycles: cyclophosphamide (300 mg/m², days 1, 8, 15), dexamethasone (40 mg, days 1, 8, 15, 22), lenalidomide (25 mg, days 1–21) N = 129</p>	<p>CONSOLIDATION (M + ASCT) two cycles of melphalan (200 mg/m²) and ASCT (only one for patients with VGPR) N = 127</p>		CR (%)													LenPred: 23 Len: 27	LenPred: 37 Len: 33	
	<p>Maintenance started within 3 months after completion of consolidation and consisted of lenalidomide (10 mg, days 1–21 of each 28-day cycle) + prednisone (50 mg every other day) N = 117 or lenalidomide alone (10 mg on days 1–21 of each 28-day cycle) N = 106</p>			VGPR (%)															
				PR (%)															
				BO (%)	4			3	1								LenPred: 5 Len: 6	LenPred: 5 Len: 9	
<p>Attal 2003 Follow-up: 75 mdr.</p>	<p>INDUCTION (VinDoxDex) Three to four 3-week cycles: continuous intravenous infusion of vincristine (0.4 mg/m² of body-surface area), doxorubicin (9 mg/m²) over a 24-hour period for four days, oral dexamethasone (40 mg, days 1-4).</p>			OS, median (mdr.)													48	58	
	<p>Single ASCT melphalan (140 mg/m²) and total-body irradiation (8 Gy delivered in four fractions over a period of four days. ITT N = 199 PP N = 170</p>	<p>Double ASCT first transplant after preparation with melphalan alone (140 mg/m²). Melphalan and the same dose of total-body irradiation as the single-transplant group received were given before the second transplantation. ITT N = 200 PP N = 156</p>		Event-free survival, median (mdr)													25	30	
				CR or VGPR (%)	13	12		48	26		42	50							
				PR (%)							42	38							
				BO (%)															
<p>GMMG Mai 2016 Follow-up: 134 mdr. (11 år)</p>	<p>Single ASCT melphalan (200 mg/m²) on day -2, followed by reinfusion of autologous stem cells on day 0. ITT N = 177 PP N = 156</p>	<p>Tandem ASCT Melphalan (200 mg/m²) on day -2 followed by reinfusion of autologous stem cells on day 0, repeated after 3–6 months ITT N = 181 PP N = 115</p>		OS, median (mdr.)													ITT: 73 PP: 78	ITT: 75 PP: 73	
				Event-free survival, median (mdr.)													ITT: 25 PP: 26	ITT: 29 PP: 33	
				CR (%)	ITT: 7 PP: 8	ITT: 7 PP: 8		ITT: 16 PP: 16	ITT: 19 PP: 24										
				≥ PR (%)	ITT: 85 PP: 89	ITT: 82 PP: 83		ITT: 93 PP: 94	ITT: 91 PP: 91										
		<p>Maintenance therapy with interferon (IFN, 3 times/week, 4,5 or 5,0 million international units s.c.) N = 103 (after single ASCT) N = 53 (after tandem ASCT)</p>		BO (%)	1	-													

Bologna96 2007 Follow-up: 55 mdr.	INDUCTION (VinDoxDex) Four 4-week cycles: i.v. vincristine (0.4 mg/day, 4 days), i.v. doxorubicin (9 mg/m ² /day, 4 days), dexamethasone (40 mg, days 1-4 and 17-20 on even cycles)		OS, median (mdr.) 65 71	ITT: 23 ITT: 33 PP: 38	ITT: 35* ITT: 47* PP: 54*	≥ PR (%)	BO (%) 1 0 0 7	22 23
	Single ASCT i.v. melphalan (200 mg/m ² , day -2) ITT N = 163 PP N = 139	Double ASCT <i>First:</i> i.v. melphalan (200 mg/m ² , day -2). <i>Second</i> (3-6 months after): p.o. busulfan (4 mg/kg, days -5 to -3), i.v. melphalan (120 mg/m ² , day -2) ITT N = 158 PP N = 103						
	Maintenance therapy with interferon (IFN, 3 times/week, 3 million units s.c.) N = 103 (after single ASCT) N = 53 (after tandem ASCT)							
Mellqvist 2013 Follow-up: 38 mdr.	ASCT (single or double (n = 15), 3 months earlier)		OS, v. 3 års opfølgning PFS, median (mdr.) VGPR (%) PR (%) HRQOL BO (%)	~80 % ~80 %				
	Bor Two 3-week cycles: i.v. bortezomib (1.3 mg/m ² , days 1,4,8,11) Four 4-week cycles: i.v. bortezomib (1.3 mg/m ² , days 1,8,15) N = 187	No treatment N = 183						
Sezer 2017 (Fase 2) Follow-up: 36 mdr.	71 versus 66% of patients in the bortezomib and observation arms, respectively, had received bortezomib-based induction therapy prior to HDT-ASCT		OS, mean from randomisation PFS, median (mdr.) ≥ VGPR (%) PR (%) BO, due to treatment related AEs (%)	40 37 45 22 80 68 10 8 8 0				
	ASCT (single or double, 2-3 months earlier) patients with ≥ PR							
	Bor Four 5-week cycles: i.v. bortezomib (1.6 mg/m ² , days 1,8,15,22) N = 52	Observation N = 54						
Palumbo 2014 Follow-up: 51 mdr.	INDUCTION (Rd) Four 4-week cycles: lenalidomide (25 mg, days 1-21), dexamethasone (40 mg, days 1, 8, 15, 22) N = 399		OS, 5 år (%) PFS, median (mdr.)	Len: 78 Obs: 67 Len: 70 Obs: 59 Len: 55 Obs: 37 Len: 34 Obs: 22				
	CONSOLIDATION (M + ASCT) Two 4-month cycles: melphalan (200 mg/m ²) + ASCT N = 141	CONSOLIDATION (MelPredLen) Six 4-week cycles: melphalan (0.18 mg/kg, days 1-4), prednisone (2 mg/kg, days 1-4), lenalidomide (10 mg, days 1-21) N = 132						
	Maintenance (initiated within 3 months)							

	lenalidomide (10 mg, days 1-21) N = 67	Observation N = 68	lenalidomide (10 mg, days 1-21) N = 59	Observation N = 57		BO (%)												0	3		Len: 11 Obs: 0	Len: 0 Obs: 0		
IFM 99 Follow-up: 29 mdr.	INDUCTION (VinDoxDex) Three-four 3-week cycles: vincristine (0.4 mg/m ²), doxorubicin (9 mg/m ²) over a 24-hour period for 4 days, oral dexamethasone (40 mg, days 1-4)					Probability OS, 2 år (%)															97	94		
	Double ASCT Melphalan (140 mg/m ² before the first transplantation and 200 mg/m ² before the second).					PFS																		
	MAINTENANCE (after 2 months) i.v. pamidronate (90 mg at 4-week intervals)	MAINTENANCE (after 2 months) i.v. pamidronate (90 mg at 4-week intervals), oral thalidomide (400 mg, reduction to 50 mg was allowed for treatment-related toxicity)			NO MAINTENANCE		≥ VGPR (%)															57	67	55
							PR (%)																	
						BO (%)															4	39		
IFM 2009 Attal 2017 Follow-up: 44 mdr.	INDUCTION (BorLenDex) Three 3-week cycles: oral lenalidomide (25 mg, days 1-14), i.v. bortezomib (1.3 mg/m ² , days 1, 4, 8, 11), oral dexamethasone (20 mg, days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)					OS, 4 år (%)															82	81		
						PFS, median (mdr.)															36	50*		
	CONSOLIDATION (BorLenDex) Five 3-week cycles: oral lenalidomide (25 mg, days 1-14), i.v. bortezomib (1.3 mg/m ² , days 1, 4, 8, 11), oral dexamethasone (10 mg, days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) N = 331		CONSOLIDATION (M + ASCT) Melphalan (200 mg/m ²) + ASCT N = 323 + Two cycles of VRD with a reduced dose of dexamethasone (10 mg/day) N = 315			CR (%)					48	59*												
						≥ VGPR (%)					77	88*												
	Maintenance (initiated within 3 weeks, continued for 1 year) lenalidomide (10 mg in 3 months, thereafter possible increase to 15 mg) VRD group N = 321 M + ASCT group N = 311					PR (%)					20	11												
						BO (%)				9	11													
Attal 2012 Follow-up: 45 mdr.	ASCT					OS, 3 år (%)															73	75		
	CONSOLIDATION Two 4-week cycles: lenalidomide (25 mg, days 1-21)					PFS, median (mdr.)																41*	23	
	MAINTENANCE (Len) lenalidomide (10 mg/day for 3 months, increase to 15 mg if tolerated) N = 307		PLACEBO N = 307			CR (%)																29	27	
						≥ VGPR (%)																55	49	
						PR (%)																15	23	
						BO (%)															27	15		
CALGB McCarthy 2012 Follow-up: 18 mdr.	ASCT (Patients with stable disease or a marginal, partial, or complete response in the first 100 days after stem-cell transplantation were eligible)					OS, 3 år (%)															88*	80		
						Post hoc analysis: OS, median (mdr.)																114*	84	
						Time to progression, median (mdr.)																46*	27	
	MAINTENANCE (Len)		PLACEBO N = 229			CR (%)																		
						≥ VGPR (%)																		

	lenalidomide (10 mg/day for 3 months, increase to 15 mg if tolerated) N = 231			PR (%)															
				BO (%)											10	3			

**Signifikant bedre end alternativet/alternativerne. ITT = intention to treat, PP = per protocol*

Tabel H: Studier der indgår i den indirekte og narrative sammenligning – data fra inkluderede studier (primærbehandling til patienter der ikke er kandidater til HDT/STS)

Studie	A	B	C	O	HR [95%CI]	HR [95%CI]	Medianer mdr. [95%CI]	Rater % (n/N)			A	B	C
								A	B	C			
UPFRONT Niesvizky 2015 NCT00507416 Follow-up 42,7 mdr.	bortezomib + thalidomid + dexamethason N = 167 (+ bortezomib til progression N = 60)	bortezomib + melphalan + prednison N = 167 (+ bortezomib til progression N = 69)	bortezomib + dexamethason N = 168 (+ bortezomib til progression N = 82)	OS			51,5 [38,5; IN]	53,1 [41,1; IN]	49,8 [35,7; IN]				
				PFS			15,4 [12,6; 24,2]	17,3 [14,8; 20,3]	14,7 [12,0; 18,6]				
				Beh.oph.						40,1 % (67/167)	38,3 % (64/167)	34,5 % (58/168)	
GEM2005 Mateos 2014 NCT00443235 Follow-up 72 mdr.		bortezomib + melphalan + prednison N = 130**	bortezomib + prednison + thalidomid N = 130**	OS	0,67 [0,49; 0,91]			63	43				
				PFS	IS			32	23				
				Beh.oph.						12 % (15/130)*	17 % (22/130)*		
Myeloma IX Morgan 2011 NCT68454111 Follow-up 44 mdr.		Cyklofosfamid + thalidomid + dexamethason (reduceret dosis af ThalDex) +/- thalidomid cont. N = 426	Melphalan + prednison +/- thalidomid cont. N = 423	OS	0,89 [0,74; 1,08]			33,2	30,6				
				PFS	0,82 [0,70; 0,96]			13	12,4				
				Beh.oph.						IA	IA		
SWOG S0777 Durie 2017 Follow-up: 55 mdr.		bortezomib + lenalidomid + dexamethason N = 242	lenalidomid + dexamethason N = 229	OS	0,71 [0,52-0,96]			75 [65-IN]	64 [56-IN]				
				PFS	0,71			43 [39-52]	30 [25-39]				
				Beh.oph.						36 % (86/242)	21 % (49/229)		

SWOG 0232 Zonder 2010 Follow-up: 47,2 mdr.	lenalidomid + dexamethason N = 97	placebo + dexamethason N = 95	OS	IA			Overlevelse efter 3 år: 79 %	Overlevelse efter 3 år: 73 %			
			PFS	IA			PFS efter 3 år: 52 %	PFS efter 3 år: 32 %			
			Beh.oph.								IA
Rajkumar 2008 NCT00057564 Follow-up 18 mdr.	thalidomid + dexamethason N = 235	placebo dexamethason N = 235	OS	IA			Overlevelse v. 18 mdr: 75,7 %	Overlevelse v. 18 mdr: 70,1 %			
			PFS	0,50 [0,38; 0,64]			14,9	6,5			
			Beh.oph.								24,3 % (57/235)

I: intervention. C: komparator. O: effektmål. HR: Hazard Ratio. CI: konfidensinterval. OS: overall survival. PFS: progression free survival. Beh.oph.: behandlingsophør.

IA = ikke angivet, IN = ikke nået, IS = ikke signifikant forskel. *Behandlingsophør pga. Toksicitet. ** De to grupper er hver delt i to der får VT og VP som vedligeholdelsebehandling. Der er dog kun data fra induktionsgrupperne, da der ikke er forskel på resultaterne for vedligeholdelsebehandlingerne. *** Samlet data for toksicitet og div. AE

Primærbehandling til patienter der ikke er kandidater til HDT/STS

Tabel I: Studier der indgår i netværksmetaanalysen – data fra inkluderede studier

Studie	A	B	C	O	HR [95% CI]	HR [95% CI]	Medianer mdr. [95% CI]			Rater % (n/N)		
							A	B	C	A	B	C
ALCYONE Mateos 2018 NCT02195479 Follow-up 16,5 mdr.		bortezomib + melphalan + prednison + daratumumab (til progression) N = 346 (interrim analyse N=276)	bortezomib + melphalan + prednison N = 354 (interrim analyse N=220)	OS	IA			IN	IN			
				PFS	0,50 [0,38; 0,65]			IN	18,1 [16,5; 19,9]			
				Beh.oph.								4,9 % (17/346)
GIMEMA Palumbo 2014 NCT01063179 Follow-up 54 mdr.		bortezomib + melphalan + prednison + thalidomid + Vedligehold bortezomib + thalidomid N = 254	bortezomib + melphalan + prednison N = 257	OS	0,70 [0,52; 0,92]			i.n.	60,6			
				PFS	0,58 [0,47; 0,71]			35,3	24,8			
				Beh.oph.								30 % (76/254)
VISTA San Miguel 2013		bortezomib + melphalan + prednison n = 344	melphalan + prednison n = 338	OS	0,70 [0,57; 0,85]			56,4	43,1			
				PFS	IA			IA	IA			

NCT00111319 Follow-up 60,1 mdr.				Beh.oph.							15 % (52/344)	14 % (48/338)
MM-015 Palumbo 2012 NCT00405756 Follow-up 30 mdr.	melphalan + prednison + lenalidomid + lenalidomid til progression N = 152	melphalan + prednison + lenalidomid + placebo til progression N = 153	melphalan + prednison N = 154	OS	0,79 (IS) (A vs. B)	0,95 (IS) (A vs. C)	45,2	IN	IN			
				PFS	0,49 (A vs. B)	0,40 (A vs. C)	31	14	13			
				Beh.oph.						21,1 % (32/152)	17,6 % (27/153)	7,8 % (12/154)
Palumbo, 2008 NCT00232934 Follow-up 38,1 mdr.		melphalan + prednison + thalidomid N = 167	melphalan + prednison N = 164	OS	1,04 [0,76; 1,44]			45,0 [38,1; 54,8]	47,6 [36,6; IN]			
				PFS	0,63 [0,48; 0,81]			21,8 [19,6; 26,1]	14,5 [12,2; 17,0]			
				Beh.oph.						12 % (20/167)	3 % (5/164)	
Waage 2010 NCT00218855 Follow-up 42 mdr.		melphalan + prednison + thalidomid n = 184	melphalan-prednison + placebo n = 179	OS				29 [25; 38]	32 [27; 38]			
				PFS				15 [12; 19]	14 [11; 18]			
				Beh.oph.						32 % (59/184)*	10 % (18/179)*	
HOVON 49 Wijermans 2010 Follow-up 39 mdr.		melphalan + prednison + thalidomide (til progression) n = 165	melphalan + prednison N = 168	OS	IA			40	31			
				PFS	IA			15	11			
				Beh.oph.						22,6 % (37/164)	6 % (10/167)	
IFM 99-06 Facon 2007 NCT00367185 Follow-up 51,5 mdr.	melphalan + prednison + thalidomid N = 125	reduced-intensity SCT using melphalan 100 mg/m ² n = 126	melphalan + prednison N = 196	OS	0,59 [0,46; 0,81] (A vs. C)	0,69 [0,49; 0,96] (A vs. B) 0,86 [0,65; 1,15] (B vs. C)	51,6 (26,6; IN)	38,3 (13,0; 61,6)	33,2 (13,8; 54,8)			
				PFS	0,51 [0,39; 0,66] (A vs. C)	0,59 [0,44; 0,78] (A vs. B) 0,87 [0,68; 1,10] (B vs. C)	27,5 (SE 2,1)	19,4 (SE 1,0)	17,8 (SE 1,4)			
				Beh.oph.						45 % (56/125)	IA	IA
IFM 01/01		melphalan +	melphalan +	OS	0,68			44,0	29,1			

Hulin 2009 Follow-up 47,5 mdr.		prednison + thalidomid N = 115	prednison + placebo N = 117					[33,4; 58,7]	[26,4; 34,9]				
				PFS	0,62			24,1 [19,4; 29,0]	18,5 [14,6; 21,3]				
				Beh.oph.								81 % (93/115)***	25 % (29/117)***
FIRST Facon 2017 NCT00689936 Follow-up 67 mdr.	lenalidomid + dexamethason (til progression) N = 535	lenalidomid + dexamethason (18 cykler) N = 541	melphalan + prednison + thalidomid N = 547	OS	0,78 [0,67; 0,92] (A vs. C)	1,02 [0,86; 1,20] (A vs. B)	59,1	62,3	49,1				
				PFS	0,69 [0,59; 0,79] (A vs. C)	0,70 [0,60; 0,81] (A vs. B)	26,0	21,0	21,9				
				Beh.oph.								12 % (64/535)	13 % (71/541)

*I: intervention. C: komparator. O: effektmål. HR: Hazard Ratio. CI: konfidensinterval. OS: overall survival. PFS: progression free survival. Beh.oph.: behandlingsophør.
IA = ikke angivet, IN = ikke nået, IS = ikke signifikant forskel.*

Første relapsbehandling

Tabel J: studier om behandling af patienter med første relaps mindst 18 mdr. efter HDT/STS

studie	Intervention	komparator	Effektmål	intervention	komparator	
Myeloma X relapse Follow-up: 31 mdr.	ASCT (at least 18 months earlier, reduced to 12 months during study) 94% were bortezomib-naive; induction therapy before first-line ASCT had consisted of thalidomide-based combinations in 61% and vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone-like combinations in 28%. 17% had received thalidomide maintenance. No patients had received lenalidomide as a first-line therapy.		OS, v. 3 års opfølgning (%)	80	63	
			PFS, median (mdr.)	19*	11	
	Reinduction (PAD) Two-Four cycles: i.v. bortezomib (1.3 mg/m ² , days 1, 4, 8, 11), i.v. doxorubicin (9 mg/m ² , days 1–4), oral dexamethasone (40 mg/day, days 1–4, 8–11, 15–18 during cycle 1 and days 1–4 during cycles 2–4) N = 293		CR (%)	39*	22	
			≥ VGPR (%)	60*	47	
	CONSOLIDATION (M + ASCT) i.v. melphalan (200 mg/m ²) and ASCT after 24-48 hours N = 89		CONSOLIDATION (C) Oral cyclophosphamide (400 mg/m ² /week for 12 weeks) N = 85	PR (%)	24	28
			BO			

Tabel K: Studier om behandling af patienter der ikke er lenalidomidrefraktære (netværksmetaanalyse) – data fra inkluderede studier (første relapsbehandling)

Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Medianer mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
ASPIRE NCT01080391	CarLenDex Opf.tid: OS: 67,1 mdr. PFS: 48,8 mdr.	LenDex Opf.tid: OS: 67,1 mdr. PFS: 48,0 mdr.	OS	0,79 [0,67-0,95]	48,3 [42,4-52,8]	40,4 [33,6-44,4]		
			PFS	0,66 [0,55-0,78]	26,1 [23,2-30,3]	16,6 [14,5-19,4]		
			Beh.oph.				20,4 ^a (80/392)	22,4 ^a (87/389)
POLLUX NCT02076009 Opf.tid. 13,5 mdr. 25,4 mdr.	DaraLenDex	LenDex	OS	0,64 ^a [0,40-1,01]	i.n.	20,3		
			PFS	0,41 [0,31-0,53]	i.n.	17,5 [13,9-i.e.]		
			Beh.oph.				12,6 ^a (36/286)	12,7 ^a (36/283)
ELOQUENT-2 NCT01239797 Opf.tid. 48 mdr.	EloLenDex	LenDex	OS	0,78 [0,63-0,96]	48,3 [40,3-54,4]	39,6 [33,3-45,4]		
			PFS	0,71 [0,59-0,86]	19,4 [16,6-22,3]	14,9 [12,1-17,3]		
			Beh.oph.				9,4 ^{a,c} (30/321)	13,9 ^{a,c} (44/325)
TOURMALINE NCT01564537 Opf.tid. 14,7 mdr.	IxaLenDex	PcbLenDex	OS	0,90 ^b [0,615-1,316]				
			PFS	0,74 [0,59-0,94]	20,6	14,7		
			Beh.oph.				16,8 ^a (60/358)	13,9 ^a (50/359)

I: intervention. C: komparator. O: effektmål. HR: Hazard Ratio. CI: konfidensinterval. Car: cafilzomib. Len: Lenalidomid. Dex: Dexamethason. Dara: Daratumumab. Elo: Elotuzumab. Ixa: Ixazomib. OS: overall survival. PFS: progression free survival. Beh.oph.: behandlingsophør. i.n.: ikke nået. i.e.: ikke estimerbar. ^adata fra supplementary. ^b data fra EPAR. ^call randomized patients

Tabel L: Studier om behandling af patienter der er lenalidomidrefraktære (indirekte og narrativ sammenligning) – data fra inkluderede studier

Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Median, mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
ENDEAVOR NCT01568866	CarDex	BorDex	OS	0,791 [0,648-0,964]	47,6 [42,5-i.e.]	40,0 [32,6-42,3]		

	Opf.tid: 37,5 mdr.	Opf.tid: 36,9 mdr.	PFS					
			Beh.oph.				20,7 (96/463)	20,6 (94/456)
ENDEAVOR NCT01568866	CarDex	BorDex	OS					
	Opf.tid: PFS: 11,9 mdr. OS: 12,5 mdr.	Opf.tid: PFS: 11,1 mdr. OS: 11,9 mdr.	PFS	0,53 [0,44-0,65]	18,7 [15,6-i.e.]	9,4 [8,4-10,4]		
			Beh.oph.				14,3 (66/463)	16,2 (74/456)
CASTOR Opf.tid: OS: 7,4 mdr. PFS: 19,4 mdr.	DaraBorDex	BorDex	OS	0,77 [0,47-1,26]				
			PFS	0,31 [0,24-0,39]	16,7	7,1		
			Beh.oph.				7,8 ^a (19/243)	9,7 ^a (23/237)

I: intervention. C: komparator. O: effektmål. HR: Hazard Ratio. CI: konfidensinterval. Car: cafilzomib. Bor: Bortezomib. Dex: Dexamethason. OS: overall survival. PFS: progression free survival. Beh.oph.: behandlingsophør. i.n.: ikke nået. i.e.: ikke estimerbar. ^adata fra supplementary.

Tabel M: Anden relapsbehandling – data fra inkluderede studier

Pomalidomid + dexamethason (+ cyklofosamid)								
Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Median, mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
Baz 2016 [47]	PomCyDex (n = 34)	PomDex (n = 36)	OS	0,63 [0,32-1,22] (ujusteret)	i.o. [13,1-i.o.]	16,8 mdr. [9,3- i.o.]		
			PFS	0,66 [0,40-1,10] (ujusteret)	9,5 mdr. [4,6-14,0]	4,4 mdr. [2,3-5,7]		
			Beh.oph.				6 % (2/34)	3 % (1/36)
MM-002 Richardson 2014 [48] Median opfølgning: 14,2 mdr.	PomDex (n = 113)	Pom (n = 108)	OS	0,94 [0,70-1,28]	16,5 mdr.	13,6 mdr.		
			PFS	0,68 [0,51-0,90]	4,2 mdr.	2,7 mdr.		
			Beh.oph.				7 % (8/113)	12 % (13/108)
MM-003 San Miguel 2013 [49] Median opfølgning: 10,0 mdr.	PomDex (n = 302)	Dex (n = 153)	OS	0,74 [0,56-0,97]	12,7 mdr. [10,4-15,5]	8,1 mdr. [6,9-10,8]		
			PFS	0,48 [0,39-0,60]	4,0 mdr. [3,6-4,7]	1,9 mdr. [1,9-2,2]		
			Beh.oph.				9 % (26/302)	10 % (16/153)
MM-003	PomDex	Dex	OS	0,72	13,1 mdr.	8,1 mdr.		

Dimopoulos 2015 [50] Median opfølgning: 15,4 mdr.	(n = 302)	(n = 153)	PFS	0,50	4,0 mdr.	1,9 mdr.		
			Beh.oph.				9 % (28/300)	11 % (16/150)
MM-003 (justeret for cross-over) Morgan 2015 [51]	PomDex (n = 302)	Dex (n = 153)	OS	0,74 [0,56-0,97]	12,7 mdr.	8,1 mdr.		
Daratumumab								
Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Median, mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
SIRIUS ^a Lonial 2016 [52]	Dara 16 mg (n = 106)	Dara 8 mg (n = 18)	OS		17,5 mdr. [13,7-n.e.]			
			PFS		3,7 mdr. (2,8-4,6)			
Panobinostat + Bortezomib + dexamethason								
Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Median, mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
PANORAMA San Miguel 2014 [53] Median opfølgning: 6,47 mdr.	PanoBorDex (n = 387)	PcbBorDex (n = 381)	OS	0,87 [0,69-1,10]	33,64 mdr. [31,34-n.e.]	30,39 mdr. [26,87-n.e.]		
			PFS	0,63 [0,52-0,76]	11,99 mdr. [10,33-12,94]	8,31 mdr. [7,62-9,92]		
			Beh.oph.				34 % (130/382)	18 % (66/376)
PANORAMA San Miguel 2016 [54]	PanoBorDex (n = 387)	PcbBorDex (n = 381)	OS	0,94 [0,78-1,14]	40,3 mdr. [35,0-44,8]	35,8 mdr. [29,0-40,6]		
Thalidomid + dexamethasone								
Studie	I	C	O	HR [95 % CI]	Median, mdr. [95 % CI]		Rater % (n/N)	
					I	C	I	C
MMVAR/IFM Garderet 2012 [55]	BorThalDex (n = 135)	ThalDex (n = 134)	OS		39 mdr.*	32 mdr.*		
			PFS	0,61 [0,45-0,81]	18,3 mdr. [15,5-20,6]	13,6 mdr. [9,9-16,1]		
			Beh.oph.				28 % (38/135)	9 % (12/134)
Hjorth 2012 [56] #	ThalDex (n = 67)	BorDex (n = 64)	OS		22,8 mdr. [16,0-34,7]	19,0 mdr. [15,9-35,6]		
			PFS		9,0 mdr. [4,3-10,4]	7,2 mdr. [3,9-11,5]		
^a Studiet startede som randomiseret, men da der ikke var effekt af dara 8 mg, fortsatte studiet som single-arm [*] aflæst fra figur 2 i artiklen [#] Det kliniske studie stoppede før tid, resulterende i at kun 130 patienter blev inkluderet mod forventet 300. Resultaterne er således meget usikre.								

Bilag 6: Analyseresultater - relative effektestimater fra netværksmetaanalyserne

Primærbehandling, patienter der ikke er kandidater til HDT/STS
Table N: indirekte analyse (hazard ratio) af data for OS, der ligger til grund for netværksmetaanalysen.

OS, HR	BorMelPred	BorMelPredThal + BorThal cont.	LenDex cont.	LenDex	MelPredThal	MelVinDoxDex	MelPred	MelPredThal + Thal cont.
BorMelPred	1							
BorMelPredThal + BorThal cont.	0,7 (0,53; 0,93)*	1						
LenDex cont.	0,73 (0,51; 1,03)	1,04 (0,66; 1,63)	1					
LenDex	0,69 (0,48; 0,98)*	0,98 (0,62; 1,55)	0,95 (0,80; 1,13)	1				
MelPredThal	0,88 (0,65; 1,19)	1,25 (0,82; 1,90)	1,21 (1,02; 1,43)*	1,27 (1,07; 1,51)*	1			
MelVinDoxDex	1,24 (0,88; 1,75)	1,77 (1,13; 2,77)*	1,71 (1,19; 2,46)*	1,81 (1,26; 2,59)*	1,42 (1,03; 1,94)*	1		
MelPred	1,43 (1,16; 1,74)*	2,04 (1,44; 2,88)*	1,97 (1,47; 2,61)*	2,08 (1,54; 2,76)*	1,63 (1,29; 2,04)*	1,15 (0,87; 1,52)	1	
MelPredThal + Thal cont.	1,38 (1,05; 1,79)*	1,96 (1,33; 2,90)*	1,89 (1,35; 2,65)*	2,00 (1,42; 2,80)*	1,57 (1,18; 2,10)*	1,11 (0,79; 1,55)	0,96 (0,81; 1,15)	1

**statistisk signifikant resultat. OS = samlet overlevelse, HR = hazard ratio*

Tabel O: indirekte analyse (hazard ratio) af data for PFS, der ligger til grund for netværksmetaanalysen.

PFS, HR	MelPredThal	MelPred	LenDex cont.	LenDex	MelPredLen	MelVinDoxDex	MelPredLen + Len cont.	MelPredThal + Thal cont.
MelPredThal	1							
MelPred	1,71 (1,37; 2,12)*	1						
LenDex cont.	0,84 (0,71; 1,00)	0,49 (0,37; 0,65)*	1					
LenDex	1,04 (0,88; 1,24)	0,61 (0,46; 0,81)*	1,24 (1,04; 1,47)*	1				
MelPredLen	1,58 (1,07; 2,34)*	0,92 (0,67; 1,28)	1,87 (1,23; 2,88)*	1,51 (0,99; 2,33)	1			
MelVinDoxDex	1,56 (1,19; 2,05)*	0,91 (0,71; 1,16)	1,85 (1,34; 2,55)*	1,49 (1,08; 2,06)*	0,99 (0,66; 1,49)	1		
MelPredLen + Len cont.	0,72 (0,49; 1,06)	0,42 (0,30; 0,58)*	0,85 (0,56; 1,31)	0,69 (0,45; 1,06)	0,46 (0,33; 0,63)*	0,46 (0,31; 0,69)*	1	
MelPredThal + Thal cont.	1,27 (0,96; 1,67)	0,74 (0,63; 0,88)*	1,50 (1,09; 2,08)*	1,22 (0,88; 1,68)	0,80 (0,56; 1,16)	0,81 (0,61; 1,10)	1,77 (1,23; 2,54)*	1

*statistisk signifikant resultat. PFS = progressionsfri overlevelse, HR = hazard ratio

Tabel P: indirekte analyse (relativ risiko) af data for beh. Oph., der ligger til grund for netværksmetaanalysen.

Beh.oph. RR	BorMelPred	DaraBorMel Pred+ Dara cont.	LenDex cont.	LenDex	MelPredThal + Thal cont.	MelPredThal	MelPred	BorMelPredThal +Thal cont.	MelPredLen + Len cont.	MelPredLen
BorMelPred	1	1.91 (1.09, 3.46)*	0.36 (0.19, 0.67)*	0.33 (0.18, 0.60)*	0.31 (0.18, 0.52)*	0.32 (0.20, 0.53)*	1.07 (0.74, 1.54)	0.56 (0.40, 0.77)*	0.39 (0.18, 0.78)*	0.47 (0.21, 0.95)*
DaraBorMel Pred+Dara cont.		1	0.19 (0.08, 0.43)*	0.17 (0.07, 0.39)*	0.16 (0.07, 0.34)*	0.17 (0.08, 0.36)*	0.561 (0.28, 1.09)	0.29 (0.15, 0.56)*	0.20 (0.08, 0.49)*	0.24 (0.09, 0.60)*
LenDex cont.			1	0.91 (0.66, 1.25)	0.86 (0.63, 1.17)	0.90 (0.50, 1.62)	2.97 (1.84, 4.88)*	1.54 (0.77, 3.10)	1.08 (0.47, 2.36)	1.29 (0.55, 2.86)
LenDex				1	0.94 (0.70, 1.27)	0.99 (0.55, 1.77)	3.27 (2.05, 5.30)*	1.70 (0.85, 3.40)	1.19 (0.52, 2.57)	1.42 (0.61, 3.10)
MelPredThal + Thal cont.					1	1.05 (0.64, 1.72)	3.46 (2.45, 5.08)*	1.80 (0.98, 3.36)	1.27 (0.59, 2.56)	1.51 (0.69, 3.10)
MelPredThal						1	3.29 (2.42, 4.70)*	1.71 (0.95, 3.12)	1.20 (0.57, 2.38)	1.44 (0.67, 2.91)
MelPred							1	0.52 (0.32, 0.85)*	0.36 (0.19, 0.66)*	0.44 (0.22, 0.81)*
BorMelPred Thal+Thal cont.								1	0.70 (0.30, 1.51)	0.84 (0.36, 1.84)
MelPredLen + Len cont.									1	1.20 (0.76, 1.91)
MelPredLen										1

*statistisk signifikant resultat. BO = behandlingsophør grundet ønskede hændelser, RR = relativ risiko

Første relaps behandling, til patienter der ikke er lenalidomidrefraktære
Tabel Q: indirekte analyse (hazard ratio) af data for OS, der ligger til grund for netværksmetaanalysen

OS, HR	LenDex	CarLenDex	IxaLenDex	EloLenDex	DaraLenDex
LenDex	1				
CarLenDex	0,79 (0,63; 0,99)*	1			
IxaLenDex	0,90 (0,62; 1,31)	1,14 (0,74; 1,77)	1		
EloLenDex	0,77 (0,61; 0,97)*	0,97 (0,71; 1,34)	0,85 (0,55; 1,33)	1	
DaraLenDex	0,64 (0,40; 1,02)	0,81 (0,48; 1,36)	0,71 (0,39; 1,21)	0,83 (0,49; 1,40)	1

**statistisk signifikant resultat. OS: overall survival, HR: hazard ratio*

Tabel R: indirekte analyse (hazard ratio) af data for PFS, der ligger til grund for netværksmetaanalysen

PFS, HR	LenDex	CarLenDex	IxaLenDex	EloLenDex	DaraLenDex
LenDex	1				
CarLenDex	0,69 (0,57; 0,83)*	1			
IxaLenDex	0,74 (0,79; 0,93)*	1,07 (0,80; 1,45)	1		
EloLenDex	0,72 (0,60; 0,83)*	1,04 (0,80; 1,35)	0,97 (0,72; 1,30)	1	
DaraLenDex	0,37 (0,27; 0,51)*	0,54 (0,37; 0,78)*	0,50 (0,35; 0,75)*	0,51 (0,35-0,75)*	1

**statistisk signifikant resultat. PFS: progression free survival, HR: hazard ratio*

Tabel S: indirekte analyse (relativ risiko) af data for beh. oph., der ligger til grund for netværksmetaanalysen

Beh.oph., RR	LenDex	CarLenDex	IxaLenDex	EloLenDex	DaraLenDex
LenDex	1				
CarLenDex	0,86 (0,63; 1,18)	1			
IxaLenDex	1,205 (0,85; 1,72)	1,40 (0,87; 2,24)	1		
EloLenDex	0,67 (0,43; 1,04)	0,78 (0,45; 1,34)	0,56 (0,32; 0,97)*	1	
DaraLenDex	0,82 (0,45; 1,465)	0,95 (0,48; 1,85)	0,68 (0,34 1,33)	1,21 (0,58; 2,54)	1

**statistisk signifikant resultat. Beh.ophBehandlingsophør grundet uønsked hændelser, RR: relative risk*

Bilag 7: Uønskede hændelser grad 3-4, rapporteret i inkluderede studier

Table T: Primærbehandling – uønskede hændelser grad 3-4, rapporteret i inkluderede studier

Studie	UPFRONT			ALCYONE		GEM2005 ^D		VISTA		GIMEMA		MM-015 (induction therapy)					
	BorDex	BorThalDex	BorMelPred	DaraBorMelPred	BorMelPred	BorMelPred	BorThalPred	BorMelPred	MelPred	BorMelPredThal-Bor	BorMelPred	MelPredLen-Len		MelPredLen		MelPred	
Antal patienter, n	165	158	163	346	354	130	130	340	337	250	253	150		152		153	
Grad	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3	4	3	4	3	4
Neutropeni	3 (2)	5 (3)	36 (22)	138 (39,9)	137 (38,7)	51 (39)	29 (22)	136 (40)	128 (38)	96 (38)	71 (28)	100 (67)	52 (35)	97 (64)	49 (32)	45 (29)	12 (8)
(Perifær) neuropati	40 (24) ^A	46 (29) ^A	34 (21) ^A	5 (1,4)	14 (4,0)	9 (7)	12 (9)	44 (13)	0 (0)	45 (18) ^E	31 (12) ^E						
Ødem	3 (2)	10 (6)	1 (1)					2 (1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)						
Hjertesvigt						0	5			7 (3)	4 (2)	5 (3) ^G	3 (2) ^G	4 (3) ^G	4 (3) ^G	5 (3) ^G	0 (0) ^G
Hypertension																	
Dyspnø (kortåndethed)								13 (4)	8 (2)								
Iskæmisk hjertesygdom						c	c										
Muskelkramper																	
Virusinfektioner																	
Infusionsrelaterede reaktioner				17 (4,9)	NA												
Lymfocytopeni																	
Lymfopeni								67 (20)	37 (11)								
Trombocytopeni	6 (4)	8 (5)	35 (22)	119 (34,4)	133 (37,6)	35 (27)	16 (12)	126 (37)	102 (30)	55 (22)	50 (20)	53 (35)	17 (11)	58 (38)	19 (12)	18 (12)	6 (4)
Anæmi	4 (3)	10 (6)	14 (9)	55 (15,9)	70 (19,8)	15 (12)	10 (8)	62 (18)	92 (27)	25 (10)	25 (10)	36 (24)	4 (3)	40 (26)	4 (3)	21 (14)	2 (1)
Hypogamma-globulinæmi																	
Lungebetændelse	18 (11)	11 (7)	13 (8)	39 (11,3)	14 (4,0)			22 (7)	17 (5)	14 (6)	6 (2)						

Herpes zoster	5 (3)	4 (3)	5 (3)					11 (3)	6 (2)								
Diarré	19 (12)	8 (5)	16 (10)	9 (2,6)	11 (3,1)			25 (7)	2 (1)	4 (2)	7 (3)	3 (2)	1 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Forstoppelse	9 (6)	4 (3)	3 (2)					2 (1)		6 (2)	5 (2)						
Mavesmerter																	
Kvalme	2 (1)	4 (3)	6 (4)	3 (0,9)	4 (1,1)			14 (4)	1 (<1)	2 (1) ^F	3 (1) ^F						
Opkast								14 (4)	2 (1)	^F	^F						
Søvnløshed								1 (<1)	0 (0)								
Grå stær																	
SPM																	
Konfusion (forvirring)										2 (1)	0 (0)						
Agitation (ophidselse)																	
Irritabilitet																	
Humørsvingninger																	
Psykose																	
Depression																	
Blodprop i benet	7 (4)	6 (4)	2 (1)			1 (1) ^B	3 (2) ^B	3 (1)	2 (1)	8 (3)	5 (2)	2 (1)	0 (0)	6 (4)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Blodprop i lungerne	8 (5)	9 (6)	2 (1)			^B	^B			4 (2)	0 (0)						
Fatigue (udmattethed)	18 (11)	19 (12)	13 (8)					25 (7)	7 (2)	15 (6)	5 (2)	8 (5)	0 (0)	2 (1)	1 (1)	5 (3)	0 (0)
Alle Grader	UPFRONT			ALCYONE		GEM 2005^H		VISTA		GIMEMA^K		MM-015^K (Induction therapy)					
Hjertekar																	
Diarre	23 (14)	18 (11)	29 (18)	82 (23,7)	87 (24,6)	1(1) ^I	4 (4) ^I	157 (46)	58 (17)								
Infusionsrelaterede reaktioner				96 (27,7)	NA												
Perifer neuropati	83 (50) ^A	95 (60) ^A	77 (47) ^A	98 (28,3)	121 (34,2)	2 (2)	6 (7)	151 (44)	16 (5)								
Hjertesvigt						1 (1) ^J	2 (2) ^J										

Værdier er, n (%). ^A Peripheral neuropathy includes neuropathy peripheral, peripheral sensory neuropathy, peripheral motor neuropathy, neuralgic amyotrophy, and peripheral sensorimotor neuropathy. ^B deep-vein thrombosis/thromboembolism. ^C *Cardiac events: atrial fibrillation (two), hypotension (two), heart attack (one), and atrioventricular blockage (one). ^D Deaths: 7 (5) and 7 (5) ^E Sensory neuropathy and neuralgia. ^F Opkast/kvalme. ^G Cardiac disorder. ^H Grad 1-2. ^I Gastrointestinal toxicity. ^J Cardiac events. ^K Ikke opgivet

Tabel U, fortsat

Studie	MM-015 (Maintenance therapy)						FIRST			SWOG S0777		IMF 01/01		IMF 99-06		
	MelPredLen -Len		MelPredLen		MelPred		LenDex Cont.	LenDex 18 Cycles	MelPredThal	LenDex	BorLenDex	MelPred + Placebo	MelPredThal	MelPred	MelPredThal	Mel
Antal patienter, n	88		94		102		532	540	541	226	241	116	113	193	124	122
Grad	3	4	3	4	3	4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4 (2-4)	3/4 (2-4)	3/4	3/4	3/4
Neutropeni	4 (5)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	148 (28)	143 (26)	243 (45)	104 (46) ^H	114 (47) ^H	10 (9)	26 (23)	51 (26)	60 (48)	122 (100)
(Perifær) neuropati							6 (1)	2 (<1)	51 (9)	24 (11) ^{K,L}	80 (33) ^{K,L}	2 (2)	2 (2)	0 (0)	7 (6)	0 (0)
Ødem												8 (7) ^E	15 (13) ^E			
Hjertesvigt							63 (12) ^A	39 (7) ^A	46 (9) ^A					1 (0,5)	0 (0)	3 (2,5)
Hypertension																
Dyspnø (kortåndethed)							30 (6)	22 (4)	18 (3)							
Iskæmisk hjertesygdom																
Muskelkrampe																
Virusinfektioner																
Infusionsrelaterede reaktioner																
Lymfocytopeni										H	H					
Lymfopeni							30 (6)	18 (3)	37 (7)	H	H					
Trombocytopeni	0 (0)	5 (6)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	44 (8)	43 (8)	60 (11)	H	H			19 (10)	17 (14)	122 (100)
Anæmi	2 (2)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	5 (5)	0 (0)	97 (18)	85 (16)	102 (19)	H	H			27 (14)	17 (14)	122 (100)
Hypogamma-globulinæmi																
Lungebetændelse							43 (8)	45 (8)	31 (6)					5 (2,5)	9 (7)	11 (9)
Herpes zoster														6 (3)	3 (2,5)	4 (3)
Diarré	3 (3)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)				17 (8) ^I	52 (22) ^I					
Forstoppelse							12 (2)	10 (2)	29 (5)	I	I	12 (10) ^E	19 (17) ^E	0 (0)	13 (10)	0 (0)
Mavesmerter										I	I					
Kvalme												5 (4) ^{D,E}	3 (3) ^{D,E}	2 (1)	1 (1)	9 (7)

Opkast												D, E	D, E			
Søvnløshed																
Grå stær							31 (6)	14 (3)	3 (1)	12 ^M	6 ^M					
SPM										4 (2)	2 (1)					
Konfusion (forvirring)																
Agitation (ophidselse)																
Irritabilitet																
Humørsvingninger																
Psykose																
Depression												3 (3) ^E	8 (7) ^E			
Blodprop i benet	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	42 (8) ^B	30 (6) ^B	29 (5) ^B			4 (3) ^C	7 (6) ^C	8 (4) ^C	15 (12) ^C	10 (8) ^C
Blodprop i lungerne							^B	^B	^B			^C	^C			
Fatigue (udmattethed)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	39 (7)	46 (9)	31 (6)							
Alle grader	MM-015 (Maintenance therapy)						FIRST			SWOG S0777		IMF 01/01		IMF 99-06		
Hjertekar										24 (11) ^J	33 (14) ^J					
Diarre										149 (66) ^I	149 (62) ^I					
Infusionsrelaterede reaktioner																
Perifer neuropati										122 (50) ^K	114 (47) ^K	23 (20)	41 (36)			
Hjertesvigt										^J	^J					

Værdier er, n (%). ^A Cardiac disorder, ^B Deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, or both, ^C Thrombosis or embolism, ^D Nausea/vomiting, ^E Grad 2 – 4, ^G Ikke opgivet, ^H Blood or bone marrow, ^I Gastrointestinal (VRd grad 5: 1), ^J Cardiac general, ^K Neurological, ^L Rd, grad 5: 1, ^M Ocular or visual

Tabel V, fortsat

Studie	Palumbo 2008		Waage 2010 ^C		MYLOMA IX		HOVEN 49 ^F		Rajkumar 2008 ^J		SWOG S0232	
	MelPredThal	MelPred	MelPredThal	MelPred	MelPred	CyloThalDex	MelPred	MelPred-Thal	ThalDex	Placebo + Dex	LenDex	Dex
Antal patienter, n	129	126	182	175	424	427	167	164	234	232	96	94
Grad	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4
Neutropeni	21 (16)	22 (17)			64 (15,1) ^E	47 (11,0) ^E			8 (3,4)	6 (2,6)	21(22)	5(5)
(Perifær) neuropati	10 (8)	0 (0)	10 (6)	1 (1)	7 (2) ^D	28 (7) ^D	7 (4) ^G	38 (23) ^G	8 (3,4)	0 (0)		
Ødem	1 (1)	0 (0)										
Hjertesvigt	4 (3)	4 (3)										
Hypertension												
Dyspnø (kortåndethed)												
Iskæmisk hjertesygdom												
Muskelkrampe												
Virusinfektioner												
Infusionsrelaterede reaktioner												
Lymfocytopeni											10 (10)	3 (3)
Lymfopeni												
Trombocytopeni	4 (3)	5 (4)									7 (7)	3 (3)
Anæmi	4 (3)	5 (4)							14 (6,0)	7 (3,0)	6 (6)	5 (5)
Hypogamma-globulinæmi												
Lungebetændelse	6 (5)	2 (2)							17 (7,3)	14 (6,0)		
Herpes zoster	1 (1)	0 (0)										
Diarré							H	H				
Forstoppelse	8 (6)	0 (0)	11 (6)	5 (3)	5 (1,2)	15 (3,5)	H	H				
Mavesmerter							12 (7) ^H	8 (5) ^H				
Kvalme												
Opkast												
Søvnløshed												
Grå stær												
SPM												
Konfusion (forvirring)			14 (8) ^B	3 (2) ^B								
Agitation (ophidselse)												

Irritabilitet												
Humørsvingninger												
Psykose												
Depression												
Blodprop i benet	12 (9)	2 (2)					0 (0) ^I	5 (3) ^I	27 (11,5)	4 (1,7)		
Blodprop i lungerne	3 (2)	0 (0)							16 (6,8)	4 (1,7)		
Fatigue (udmattethed)	3 (3) ^A	1 (1) ^A							12 (5,1)	10 (4,3)		
Alle grader	Palumbo 2008^K	Waage 2010	MYLOMA IX	HOVEN 49^L	Rajkumar 2008	SWOG S0232						
Hjertekar												
Diarre							27 (16) ^H	39 (24) ^H				
Infusionsrelaterede reaktioner												
Perifer neuropati			39 (21)	9 (6)	36 (9) ^D	151 (35) ^D	13 (8) ^G	39 (24) ^G				
Hjertesvigt												

Værdier er, n (%). ^A Somnolence or fatigue. ^B Includes tremor, ataxia, confusion, stroke, and dizziness. ^C Nonhematologic, altogether: 70 (40) and 33 (19). ^D Sensory neuropathy og Motor neuropathy. ^E Cytopenia resulting in dose modification or neutrophil count < 0.5 cells X 10⁹/L. ^F Any toxicity: (29) and (50). ^G Neurologic toxicity. ^H GI toxicity. ^I Thrombosis. ^J Includes adverse events graded according to NCI-CTC and adverse events not defined in the NCI-CTC that were assigned grades 1 (mild), 2 (moderate), or 3 (severe). ^K Ikke opgivet. ^L Grad 2.

Tabel X: Første relapsbehandling – uønskede hændelser grad 3-4, rapporteret i inkluderede studier

Studie	ASPIRE		CASTOR		ELOQUENT-II		ENDEAVOR		POLLUX		TOURMALINE-MM1	
	CarLenDex	LenDex	DaraBorDex	BorDex	EloLenDex	LenDex	CarDex	BorDex	DaraLenDex	LenDex	IxaLenDex	LenDex
Antal patienter, n	392	389	243	237	318	317	463	456	283	281	361	359
Grad	≥ 3	≥ 3	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4^D	3/4^E	3/4	3/4	3/4^F	3/4^G
Neutropeni	122 (31)	107 (28)	33 (14)	11 (5)	115 (36)	144 (45)			153 (54)	112 (40)	81 (22)	85 (24)
(Perifær) neuropati	11 (3)	12 (3)	11 (5)	16 (7)			6 (1)	28			9 (2)	6 (2)
Ødem			1 (<1)	0 (0)			5 (1)	3 (1)	2 (1)	4 (1)	8 (2)	4 (1)
Hjertesvigt	17 (4)	8 (2)			15 (5) ^A	24 (8) ^A	12 (3)	3 (1)			9 (3)	6 (2)
Hypertension	25 (6)	9 (2)	16 (7)	2 (1)			67 (14)	15 (3)			11 (3)	4 (1)
Dyspnø (kortåndethed)			9 (4)	2 (1)			29 (6)	10 (2)	12 (4)	2 (1)		
Iskæmisk hjertesygdom	15 (4)	9 (2)			A	A						
Muskelkrampe	5 (1)	4 (1)			2 (1)	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	4 (1)	0 (0)	2 (<1)
Virusinfektioner	1 (<1) ^B											
Infusionsrelaterede reaktioner												
Lymfocytopeni					250 (79)	155 (49)	29 (6) ^C	9 (2) ^C				
Lymfopeni			24 (10)	6 (3)	27 (8)	12 (4)	22 (5)	14 (3)	15 (5)	11 (4)		
Trombocytopeni	66 (17)	51 (13)	111 (46)	78 (33)	67 (21)	65 (21)	41 (9)	43 (9)	39 (14)	44 (16)	69 (19)	32 (9)
Anæmi	73 (19)	68 (18)	37 (16)	38 (16)	64 (20)	68 (21)	76 (16)	46 (10)	44 (16)	60 (21)	34 (9)	48 (13)
Hypogammaglobulinæmi												
Lungebetændelse	63 (16)	47 (12)	24 (10)	24 (10)	45 (14)	31 (10)	39 (8)	37 (8)	34 (12)	24 (9)		
Herpes zoster					5 (2)	2 (1)						
Diarré	18 (5)	17 (4)	9 (4)	3 (1)	18 (6)	15 (5)	18 (4)	39 (9)	20 (7)	9 (3)	23 (6)	9 (3)
Forstoppelse	1 (<1)	2 (<1)	0 (0)	2 (1)	4 (1)	1 (<1)	2 (<1)	8 (2)	3 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Mavesmerter												
Kvalme	3 (1)	4 (1)					9 (2)	3 (1)	5 (2)	2 (1)	6 (2)	0 (0)
Opkast							7 (2)	7 (2)			4 (1)	2 (<1)
Søvnløshed	12 (3)	11 (3)	2 (1)	3 (1)			12 (3)	12 (3)	4 (1)	4 (1)	7 (2)	11 (3)
Grå stær							11 (2)	9 (2)				
SPM					30 (9)	18 (6)					NA	NA
Konfusion (forvirring)												
Agitation (ophidselse)												
Irritabilitet												

Humørsvingninger												
Psykose												
Depression												
Blodprop i benet												
Blodprop i lungerne												
Fatigue (udmattethed)	32 (8)	26 (7)	12 (5)	8 (3)	32 (10)	26 (8)	31 (7)	35 (8)	18 (6)	10 (4)	13 (4)	10 (3)
Alle grader	ASPIRE		CASTOR		ELOQUENT-II		ENDEAVOR^J		POLLUX		TOURMALINE-MM1	
Hjertekar	27 (7) ^H	18 (5) ^H			70 (22) ^I	59 (19) ^I					5 (1) ^K	8 (2) ^K
Diarre	174 (44)	145 (37)	85 (35)	53 (22)	157 (49)	120 (38)	150 (32)	146 (32)	144 (51)	89 (32)	164 (45)	139 (39)
Infusionsrelaterede reaktioner												
Perifer neuropati	74 (19)	67 (17)	121 (50)	90 (38)			43 (9)	102 (22)			97 (27)	78 (22)
Hjertesvigt	28 (7)	16 (4)			I	I	9 (2)	2 (<1)			16 (4)	14 (4)

Værdier er, n (%). ^A Cardiac disorders ^B Viral upper respiratory tract infection. ^C Decreased lymphocyte count ^D Grad 5: Pneumoni 3 (1) ; Cardiac failure 1 (<1). ^E Grad 5: Pneumoni 2 (<1). ^F Grad 5: Hjerteinsufficiens 1. ^G Grad 5: Hjerteinsufficiens 3. ^H Ischemic heart disease. ^I Cardiac disorders. ^J Grad 1-2. ^K Myocardial infarction.

Table Y: Anden relapsbehandling – uønskede hændelser grad 3-4, rapporteret i inkluderede studier

Studie	Baz 2016		MM-002		MMVAR/IFM ^B		Hjort 2012		PANORAMA-1		SIRIUS	MM-003	
	PomDex	PomCyDex	Pom LoDex	Pom	BorThalDex	ThalDex	ThalDex	BorDex	PanBorDex	BorDex	Dara	Pom+loDex	HiDex
	35	33	112	107	133	129	67	64	381	377	106	300	150
Grad	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4	3/4
Neutropeni	11 (31)	17 (52)	41 (37)	48 (45)	15 (11)	21 (16)	9 (13)	11 (17)			13 (12)	143 (48)	24 (16)
(Perifær) neuropati					41 (31)	18 (14)	9 (13) ^C	26 (41) ^C	67 (18) ^D	55 (15) ^D			
Ødem									8 (2)	1 (0,5)		4 (1)	3 (2)
Hjertesvigt							2 (3)	3 (5)					
Hypertension									11 (3)	5 (1)			
Dyspnø (kortåndethed)									9 (2)	9 (2)		15 (5)	7 (5)
Iskæmisk hjertesygdom													
Muskelkramper													
Virusinfektioner													
Infusionsrelaterede reaktioner													
Lymfocytopeni													
Lymfopeni	4 (11)	3 (9)	7 (6)	2 (2)									
Trombocytopeni	2 (6)	5 (15)	19 (17)	22 (20)	22 (17)	9 (7)	4 (6)	22 (34)			20 (19)	67 (22)	39 (26)
Anæmi	4 (11)	8 (24)	22 (20)	24 (21)	10 (8)	6 (5)					25 (24)	99 (33)	55 (37)
Hypogammaglobulinæmi													
Lungebetændelse		3 (9)	22 (20)	15 (13)					48 (13)	39 (10)		38 (13) ^F	12 (8) ^F
Herpes zoster					1 (1)	0 (0)	1 (2)	4 (6)	4 (1)	7 (2)			
Diarré							1 (2)	1 (2)	97 (26)	30 (8)		3 (1)	2 (1)
Forstoppelse					9 (7)	7 (5)	5 (8)	3 (5)	5 (1)	7 (2)		7 (2)	
Mavesmerter													
Kvalme							1 (2)	2 (3)	21 (6)	2 (0,5)		2 (1)	2 (1)
Opkast									28 (7)	5 (1)			
Søvnløshed										1 (0,5)		3 (1)	5 (3)
Grå stær													
SPM													
Konfusion (forvirring)		2 (6)	3 (3)	7 (6)									
Agitation (ophidselse)													
Irritabilitet													
Humørsvingninger													

Psykose													
Depression													
Blodprop i benet	0 ^A	2 (6) ^A			8 (6) ^A	7 (5) ^A	7 (10) ^A	1 (2) ^A					
Blodprop i lungerne													
Fatigue (udmattethed)	3 (9)	4 (12)	14 (13)	11 (10)	10 (8)	4 (3)			91 (24) ^E	45 (12) ^E	3 (3)	16 (5)	9 (6)
Alle grader	Baz 2016		MM-002^G		MMVAR/IFM		Hjort 2012		PANORAMA-1		SIRIUS	MM-003	
Hjertekar													
Diarre	6 (17)	9 (27)						6 (9)	260 (68)	157 (42)		66 (22)	28 (19)
Infusionsrelaterede reaktioner													
Perifer neuropati	6 (17)	4 (12)						22 (33) ^C	34 (53) ^C	231 (61)	253 (67)		
Hjertesvigt								4 (6)	3 (5)				

Værdier er, n (%). ^A Thromboembolic event. ^B Gastrointestinal events: 1/1 ; Cardiac events: 2/1. ^C Sensory neuropathy, Motor neuropathy and Neuropathic pain. ^D Hypoaesthesia, muscular weakness, neuralgia, neuropathy peripheral, paraesthesia, peripheral sensory neuropathy, or polyneuropathy. ^E Asthenia and fatigue adverse event terms. ^F Grade 5: 4/3. ^G Ingen data

Bilag 8: Risk of bias i inkluderede studier

Primærbehandling




	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias): OS, PFS	Blinding of outcome assessment (detection bias): OoL, AE discount	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ikke HDT_(Rajkumar 2008)	+	+	+	+	+	?	+	+
Ikke HDT_GEM2005 (Mateos 2014)	+	+	+	?	+	+	+	+
Ikke HDT_Myeloma IX (Morgan 2011)	+	+	+	?	+	+	?	+
Ikke HDT_SWOG S0232 (Zonder 2010)	+	+	?	?	?	?	?	+
Ikke HDT_SWOG S0777 (Durie 2017)	+	+	+	?	+	?	+	+
Ikke HDT_UPFRONT (Niesvizky 2015)	+	+	+	?	+	?	+	?
Ikke HDT/NMA_(Palumbo 2008)	+	+	+	?	+	?	+	+
Ikke HDT/NMA_(Waage 2010)	+	+	+	+	+	?	?	?
Ikke HDT/NMA_ALCYONE (Mateos 2017)	+	+	+	?	+	+	+	+
Ikke HDT/NMA_FIRST (Benboubker 2014)	+	+	+	+	+	?	+	+
Ikke HDT/NMA_GIMEMA (Palumbo 2014)	+	+	+	?	+	+	+	+
Ikke HDT/NMA_HOVON 49 (Wijermans 2010)	+	+	+	?	+	+	?	+
Ikke HDT/NMA_IFM 01/01 (Hulin 2009)	?	?	+	+	+	+	+	+
Ikke HDT/NMA_IFM 99-06 (Facon 2007)	?	?	+	?	+	+	+	+
Ikke HDT/NMA_MM-015 (Palumbo 2012)	+	+	+	?	+	+	+	+
Ikke HDT/NMA_VISTA (San Miguel 2013)	?	?	+	?	+	+	+	+
Induktion_(Ludwig 2013)	+	+	+	+	+	+	?	+
Induktion_(Moreau 2011)	?	?	+	+	+	+	+	+
Induktion_(Rajkumar 2010)	+	+	+	?	+	+	+	+
Induktion_EVOLUTION (Kumar 2012)	?	?	+	?	+	+	?	+
Induktion_HOVON 65/GMMG-HD4 (Goldsmidt 2018)	+	+	+	?	+	?	?	+
Induktion_IFM2013-04 (Moreau 2016)	?	+	+	+	+	+	?	+
Induktion_MM5 (Mai 2015)	?	+	+	?	+	+	+	+
Induktion_PETHEMA/GEM (Rosñol 2012)	?	+	+	?	+	+	?	+
Konsolidering_(Attal 2003)	+	+	+	?	+	?	?	?
Konsolidering_(Mellquist 2013)	+	+	+	?	+	?	+	+
Konsolidering_(Sezer 2017)	?	?	+	?	+	+	+	+
Konsolidering_Bologna96 (Cavo 2007)	+	+	+	?	+	?	+	+
Konsolidering_GIMEMA MM-BO2005 (Cavo 2010)	+	+	+	+	+	?	+	+
Konsolidering_GMMG-HD2 (Mai 2016)	?	+	+	+	+	?	+	+
Konsolidering_Myeloma X relapse (Cook 2014)	+	+	+	?	+	+	+	+
Vedligeholdelse_(Attal 2012)	?	?	+	+	+	+	+	+
Vedligeholdelse_(Gay 2015)	+	+	+	?	+	+	+	+
Vedligeholdelse_(Palumbo 2014)	+	+	+	?	+	+	+	+
Vedligeholdelse_CALGB (McCarthy 2012)	?	+	?	?	?	+	+	+
Vedligeholdelse_IFM 2009 (Attal 2017)	?	?	+	?	+	+	+	+
Vedligeholdelse_IFM 99 (Attal 2006)	+	+	?	?	?	+	+	+
Vedligeholdelse_Myeloma XI (Jones 2016)	?	?	+	?	+	+	+	+

Første og anden relapsbehandling

Studie	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias): AEs, QoL	Blinding of outcome assessment (detection bias): OS, PFS	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
2L ASPIRE (Stewart 2015)	+	+	-	-	+	?	+	+
2L CASTOR (Palumbo 2016)	?	?	-	-	+	+	+	+
2L ELOQUENT-2 (Lonial 2016)	+	?	-	-	+	+	+	+
2L ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	+	+	-	-	+	+	+	+
2L POLLUX (Dimopoulos 2016)	+	?	-	-	+	+	+	+
2L TOURMALINE-MM1 (Moreau 2016)	+	+	+	+	+	+	+	+
3L Baz 2016	?	?	-	-	+	+	+	+
3L Hiorth 2012	+	+	-	-	+	+	+	+
3L MM-002 (Richards 2014)	?	+	-	-	?	+	+	+
3L MM-003 (San Miguel 2013)	+	+	-	-	+	+	+	+
3L MMVARIMF (Garderet 2012)	+	?	-	-	+	+	?	+
3L PANORAMA 1 (San Miguel 2014)	+	+	-	-	+	+	+	+
3L SIRIUS (Lonial 2016)	+	+	-	-	+	+	+	?

2L: 2. linje = relapsbehandling efter mindst én tidligere behandling

3L: 3. linje = relapsbehandling efter mindst to tidligere behandlinger

-  Lav risiko for bias
-  Uklar risiko for bias
-  Høj risiko for bias

Bilag 9: GRADE evidensprofiler

Effektestimater og opfølgningstid fremgår af bilag 5.

Første Relapsbehandling til patienter som IKKE er lenalidomidrefraktære

CarLenDex compared to LenDex (ASPIRE)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	392	389			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	392	389			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	not serious	none	392	389			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
0											⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CarLenDex compared to LenDex (POLLUX)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	283	281			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	283	281			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	not serious	none	283	281			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
0											⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio. *a.* Da effekten kun er undersøgt i ét studie med en moderat populationsstørrelse, er der risiko for inkonsistens i forhold til andre potentielle studier. *b.* 95 % CI overskrider grænsen for signifikant forskel, og der nedgraderes derfor for uøjagtighed. *c.* Studierne er ublindede, og i forhold til behandlingsophør pga. uønskede hændelser indebærer dette en risiko for bias.

EloLenDex compared to LenDex (ELOQUENT-2)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	319	281			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	319	281			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	not serious	none	319	281			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	not serious	none	319	281			⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

IxaLenDex compared to LenDex (TOURMALINE)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	358	359			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	358	359			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	358	359			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	358	359			⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

a. Da effekten kun er undersøgt i ét studie med en moderat populationsstørrelse, er der risiko for inkonsistens i forhold til andre potentielle studier.

b. 95 % CI overskrider grænsen for signifikant forskel, og der nedgraderes derfor for unøjagtighed.

c. Studierne er ublindede, og i forhold til behandlingsophør pga. uønskede hændelser og livskvalitet indebærer dette en risiko for bias.

Første Relapsbehandling til patienter som er lenalidomidrefraktære

DaraBorDex compared to BorDex (CASTOR)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	243	237			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	243	237			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	serious ^b	none	243	237			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
0											⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CarDex compared to BorDex (ENDEAVOR)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	463	456			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	463	456			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	not serious	none	463	456			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
0											⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

a. Da effekten kun er undersøgt i ét studie med en moderat populationsstørrelse, er der risiko for inkonsistens i forhold til andre potentielle studier.

b. 95 % CI overskrider grænsen for signifikant forskel, og der nedgraderes derfor for uøjagtighed.

c. Studierne er ublindede, og i forhold til behandlingsophør pga. uønskede hændelser indebærer dette en risiko for bias.

Anden relapsbehandling

PomCyDex compared to PomDex (Baz 2016)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	very serious ^a	not serious	serious ^b	none	34	36			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	very serious ^a	not serious	serious ^b	none	34	36			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
1	randomised trials	serious ^c	very serious ^a	not serious	very serious ^d	none	34	36			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
0											⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

PomDex compared to Pom (MM-02)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^f	not serious	serious ^b	none	113	108			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^f	not serious	not serious	none	113	108			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^f	not serious	serious ^e	none	113	108			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
0											⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

a. Da effekten kun er undersøgt i ét studie med en meget lille populationsstørrelse, er der høj risiko for inkonsistens i forhold til andre potentielle studier.

b. 95 % CI overskrider grænsen for signifikant forskel, og der nedgraderes derfor for unøjagtighed.

c. Studierne er ublindede, og i forhold til behandlingsophør pga. uønskede hændelser indebærer dette en risiko for bias.

d. Antal events er meget lav, hvilket giver stor usikkerhed. Der nedgraderes derfor for alvorlig unøjagtighed.

e. Antal events er lav, hvilket giver stor usikkerhed. Der nedgraderes derfor for unøjagtighed.

f. Da effekten kun er undersøgt i ét studie med en lille populationsstørrelse, er der risiko for inkonsistens i forhold til andre potentielle studier.

PomDex compared to Dex (MM-03)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	302	153			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	302	153			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	not serious	none	302	153			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
0											⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

Daratumumab (SIRIUS)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	very serious	serious ^a	not serious	serious ^g	none	106	18			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	very serious	serious ^a	not serious	not serious	none	106	18			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
0											⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
0											⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

a. Da effekten kun er undersøgt i ét studie med en moderat populationsstørrelse, er der risiko for inkonsistens i forhold til andre potentielle studier.

c. Studierne er ublindede, og i forhold til behandlingsophør pga. uønskede hændelser indebærer dette en risiko for bias.

f. Selvom studiet fra starten var randomiseret, er data reelt observationelle, da komparatorarmen udgik. Dette indebærer høj risiko for bias.

g. Kan ikke afgøres, da der ikke er angivet et konfidensinterval. Derfor nedgraderes for unøjagtighed.

Panobinostat + Bortezomib + dexamethason (PANORAMA)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	387	381			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	387	381			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	382	376			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
0											⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

Thalidomid + dexamethason (MMVAR)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	135	134			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	135	134			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	not serious	none	135	134			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
0											⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

a. Da effekten kun er undersøgt i ét studie med en moderat populationsstørrelse, er der risiko for inkonsistens i forhold til andre potentielle studier.

b. 95 % CI overskrider grænsen for signifikant forskel, og der nedgraderes derfor for unøjagtighed.

c. Studierne er ublindede, og i forhold til behandlingsophør pga. uønskede hændelser indebærer dette en risiko for bias.

Thalidomid + dexamethason (Hjorth 2012)

№ of studies	Study design	Certainty assessment					№ of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervention	Komparator	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse/Overall survival (assessed with: Median overlevelse, antal mdr.)												
1	randomised trials	very serious ^h	serious ^a	not serious	serious ⁱ	none	67	64			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progressionsfri overlevelse (assessed with: Median PFS, antal mdr.)												
1	randomised trials	very serious ^h	serious ^a	not serious	serious ⁱ	none	67	64			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser (assessed with: Andel som ophører)												
0											⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet (assessed with: EORCT QLQ-C30, points ændring)												
1	randomised trials	very serious ^{c,h}	serious ^a	not serious	not serious	none	67	64			⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

a. Da effekten kun er undersøgt i ét studie med en moderat populationsstørrelse, er der risiko for inkonsistens i forhold til andre potentielle studier.

c. Studierne er ublindede, og i forhold til livskvalitet indebærer dette en risiko for bias.

h. Det kliniske studie stoppede før tid, resulterende i at kun 130 patienter blev inkluderet mod forventet 300. Dette indebærer risiko for, at randomiseringen ikke er tilstrækkelig.

i. Resultatet er meget usikkert, derfor nedgraderes for unøjagtighed.