NYE METODER

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: **Digitalt møte (video-/telefonkonferanse)**

Tidspunkt: **Mandag 20. mars kl. 12:30- 14:30**

Deltakere: Helse Midt-Norge RHF v/ Leder i Bestillerforum, fagdirektør Björn Gustafsson
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Ulrich Spreng
Helse Vest RHF v/ Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Kjetil G. Brurberg
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Hilde Røshol
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Kirsti Hjelme
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Marianne Saugestad
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Ingvild Klevan
Brukerrepresentant Øystein Kydland
Brukerrepresentant Henrik Aasved

Kopi: Ragnhild Woll, fagdirektørsekretariatet, Helse Sør Øst RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum for nye metoder, fagdirektør Björn Gustafsson.

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 040-23	Protokoll fra møte 13. februar 2022.	*Til godkjenning.*
Sak 041-23	Forslag: ID2023_014 Sotorasib (Lumykras) som monoterapi til behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst 1 tidligere linje med systemisk behandling. (Se sammen med ID2021_108).	*Til drøfting.*
Sak 042-23	Forslag: ID2023_018 Isatuksimab til behandling av residiverende refraktær myelomatose.	*Til drøfting.*
Sak 043-23	Metodevarsel: ID2023_019 Epidural ryggmargsstimulering til behandling	*Til drøfting.*

	av kronisk, radikulær smerte i korsrygg.	
Sak 044-23	Metodevarsel: ID2023_020 Digitalt thoraxdren med innebygget overvåkingssystem til bruk når behandling med thoraxdren er indisert (eks. på produkt Thopaz+).	*Til drøfting.*
Sak 045-23	Metodevarsel: ID2023_022 Abatacept (Orencia) til profylaktisk behandling av akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) hos voksne og barn.	*Til drøfting.*
Sak 046-23	Metodevarsel: ID2023_023 Decitabin og cedazuridin (fiksert dose i en tablett) til behandling av voksne med akutt myelogen leukemi (AML).	*Til drøfting.*
Sak 047-23	Metodevarsel: ID2023_024 Leriglitazon behandling av cerebral progresjon og myeloneuropati hos voksne menn med adrenoleukodystrofi (ALD).	*Til drøfting.*
Sak 048-23	Metodevarsel: ID2023_025 Melfalanflufenamid (Pepaxti) i kombinasjon med deksametason til voksne med myelomatose som har mottatt minst to tidligere behandlingslinjer og hvor sykdommen er refraktær overfor lenalidomid og forrige behandlingslinje.	*Til drøfting.*
Sak 049-23	Metodevarsel: ID2023_026 Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) til behandling av inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ brystkreft hos voksne som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom.	*Til drøfting.*
Sak 050-23	Metodevarsel: ID2023_027 Sparsentan til behandling av primær immunglobulin A (IgA)-nefropati.	*Til drøfting.*
Sak 051-23	Metodevarsel: ID2023_029 Pegzilarginase til behandling av ARG1-mangel (arginasemangel).	*Til drøfting.*
Sak 052-23	Metodevarsel: ID2023_030 Masitinib i kombinasjon med riluzol til behandling av voksne med amyotrofisk lateralsklerose (ALS).	*Til drøfting.*

Sak 053-23	Metodevarsel: ID2023_031 Rezafungin til behandling av invasiv candidiasis.	*Til drøfting.*
Sak 054-23	Metodevarsel: ID2023_035 Kvizartinib til behandling av FLT3-ITD-positiv akutt myelogen leukemi (AML).	*Til drøfting.*
Sak 055-23	Metodevarsel: ID2023_007 Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra E. coli-bakterier.	*Til drøfting.*
Sak 056-23	Oppdrag: ID2023_012 Magnetisk deteksjon av vaktpostlymfeknuter ved brystkreft ved hjelp av et magnetisk sporstoff (Magtrace) og en magnetisk sensor (Sentimag). Produsenten vet ikke når de leverer dokumentasjon til hurtig metodevurderingen. Notat fra Folkehelseinstituttet.	*Til drøfting.*
Sak 057-23	Oppdrag: ID2020_093 Tester som påviser RET positive funn. Forslag om avbestilling av oppdrag. Notat fra Folkehelseinstituttet.	*Til drøfting.*
Sak 058-23	Oppdrag: ID2019_072 Fullstendige metodevurderingen om legemidler til behandling ved relapserende, remitterende myelomatose (RRMM). Utkast til metodevurdering fra Folkehelseinstituttet.	*Til drøfting.*
Sak 059-23	Oppdragene: Bruk av robotassistert kirurgi ved prostatektomi (ID2022_131), hysterektomi (ID2022_132) og proktektomi (ID2022_133). Folkehelseinstituttet informerer om status for arbeidet.	*Til orientering.*
Sak 060-23	Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021_096, ID2020_041, ID2020_042, ID2022_009, ID2021_143 og ID2022_033. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.	*Til orientering.*
Sak 061-23	Informasjon om sak (039-2023) i Interregionalt fagdirektørmøte:	*Til orientering.*

	«Rekruttering av fageksperter fra helseforetakene til metodevurderingsarbeid i Nye metoder – Status for arbeid i henhold til ny rutine og forslag til tiltak». Notat fra sekretariatet.	
Sak 062-23	Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen.	*Til drøfting.*
Sak 063-23	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder 13.02.2023 - protokoll

man 13 februar 2023, 13:00 - 14:30

Deltakere

Bjørn Gustafsson, Bjørn Egil Vikse, Geir Tollåli, Ulrich Johannes Spreng, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Martin Lerner, Kjetil Brurberg, Runar Skarsvåg, Elisabeth Bryn, Hilde Røshol, Kirsti Hjelme, Asbjørn Mack, Eva Godske Friberg, Henrik Aasved, Øystein Kydland, Hanne Husom Haukland, Ole Tjomsland, Ingvild Klevan, Marianne Saugestad, Karianne Johansen, Ellen Nilsen, Helene Orthagen, Michael Vester, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold

Møteprotokoll

Sak 020-23 Protokoll fra møte 23. januar 2023. Til godkjenning.

Beslutning
Protokoll fra møtet 23.01.2023 ble godkjent.

Sak 021-23 Forslag: ID2023_006 Ataluren (Translarna) til behandling av duchenne muskeldystrofi som resultat av nonsense-mutasjon i dystrofingenet, hos ambulatoriske pasienter over 2 år. Forslag. Revurdering av ID2019_062.

Nye data viser resultater som er i samsvar med resultatene i tidligere metodevurdering. Det foreligger fortsatt ikke egnede kliniske data til å kunne gjøre en kostnad-nytte analyse.

Beslutning
Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en ny nasjonal metodevurdering.

Sak 022-23 Forslag: ID2023_011 Venetoklaks i kombinasjon med kladribin, cytarabin og azacitidin som førstelinjebehandling av akutt myelogen leukemi (AML) for eldre som ikke er aktuell for intensiv kjemoterapi. Til drøfting.

Statens legemiddelverket vurderer at metoden per i dag ikke er egnet for en hurtig metodevurdering siden det ikke er søkt markedsføringstillatelse (MT) for den foreslåtte metoden og dokumentasjonsgrunnlaget foreløpig ser ut til å være begrenset.

Beslutning
Det gis ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering da det finnes lite dokumentasjon for denne kombinasjonen.

Sak 023-23 Forslag: ID2023_013 Esketamin (Spravato) ved behandlingsresistent depresjon. Revurdering av ID2019_116. Til drøfting.

Det er dårlig dokumentasjonsgrunnlag for behandlingen på nåværende tidspunkt. Forslaget fra leverandøren inneholder ikke nye opplysninger som gjør det sannsynlig at en revurdering vil endre beslutningen som allerede er fattet.

Beslutning
Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering for ID2023_013. Bestillerforum ber leverandør om å sende inn dokumentasjon for ID2020_042.

Sak 024-23 Metodevarsel: ID2023_010 E-konsultasjoner ved behandling av kroniske sår. Til drøfting.

Beslutning
Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Sak 025-23 Metodevarsel: ID2023_012 Magnetisk deteksjon av vaktpostlymfeknuter ved brystkreft ved hjelp av et magnetisk sporstoff (Magtrace) og en magnetisk sensor (Sentimag). Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering (løp C) gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for magnetisk deteksjon av vaktpostlymfeknuter ved brystkreft ved hjelp av et magnetisk sporstoff (Magtrace) og en magnetisk sensor (Sentimag). Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (DSA) involveres i arbeidet.

Sak 026-23 Metodevarsel: ID2023_015 Epkoritamab til behandling av voksne med residivert/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (R/R DLBCL) hvor hematopoetisk stamcelletransplantasjon har mislyktes eller er uegnet. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for epkoritamab til behandling av voksne med residiverende / refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere tidligere systemiske behandlingslinjer. Det er ønskelig at leverandør leverer dokumentasjon til det nordiske samarbeidet FINOSE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 027-23 Metodevarsel: ID2023_016 Alpelisib til behandling av barn og voksne med alvorlige manifestasjoner av PIK3CA-relatert overvekstsyndrom. Til drøfting.

Oslo universitetssykehus deltar i en internasjonal klinisk studie som undersøker effekt og sikkerhet ved behandling med alpelisib hos barn og voksne med PIK3CA-relatert overvekstsyndrom (PROS). Studien er åpen for inkludering av deltakere fram til 04.12.2024.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for alpelisib til behandling av barn og voksne med alvorlige manifestasjoner av PIK3CA-relatert overvekstsyndrom. Firma bes vente med å levere dokumentasjon til metodevurderingen til det foreligger tilstrekkelig data fra fase II-studien EPIK-P2. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 028-23 Metodevarsel: ID2023_017 Trastuzumabduokarmazin til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trastuzumabduokarmazin til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk HER2-positiv brystkreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 029-23 Oppdrag: ID2021_128 Atezolizumab (Tecentriq) for adjuvant behandling av ikke-småcellet lungekreft. Innspill fra firma og fagmiljø. Notat fra sekretariatet. Til drøfting.

Bestillerforum henviser til Sak 126-22 i Bestillerforum sitt møte 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere saker i køen med henblikk på alvorlighet av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA. Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

I påvente av videreutviklingen av Nye metoder gjelder denne beslutningen.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk prioritere sakene i køen i henhold til beslutningen i sak 126-22 i Bestillerforum for nye metoder den 20.06.2022.

Sak 030-23 Oppdrag: ID2021_120 og ID2021_131 Pembrolizumab (Keytruda). Innspill fra firma. Notat fra sekretariatet. Til drøfting.

Bestillerforum henviser til Sak 126-22 i Bestillerforum sitt møte 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere saker i køen med henblikk på alvorlighet av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA. Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

I påvente av videreutviklingen av Nye metoder gjelder denne beslutningen.

Beslutning
Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk prioritere sakene i køen i henhold til beslutningen i sak 126-22 i Bestillerforum for nye metoder den 20.06.2022.

Sak 031-23 ID2022_099 Alfa1-antitrypsin (Respreeza) og ID2022_130 Alfa1-antitrypsin (Prolastina) om vedlikeholdsbeh for å bremse progr av emfysem hos voksne med dok alvorlig α1-proteinasehemmermangel (..). Forsl om endring av løp. Innspill fra firma

Pasientpopulasjonen er av tilstrekkelig størrelse til å kunne gjennomføre kliniske studier på klinisk relevante utfallsmål. Foreliggende studier viser ikke effekt på slike utfallsmål. Det foreligger derfor ikke egnede kliniske data til å kunne gjøre en kostnad-nytte analyse. Leverandørene må likevel gi grunnlag for å kunne vurdere prioriteringskriteriene i innsendt dokumentasjon.

Beslutning
Bestillerforum for nye metoder endrer oppdragene til: En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for alfa1-antitrypsin (Respreeza, ID2022_099 og Prolastina, ID2022_130) som vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig α1-proteinasehemmermangel (f.eks. genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pasienten skal være under optimal behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom og være vurdert av helsepersonell med erfaring med behandling av α1-proteinasehemmermangel. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 032-23 Oppdrag: ID2020_031 Nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter. Informasjon fra sekretariatet. Til orientering.

Bestillerforum for nye metoder har tidligere per e-post gitt oppdrag til Statens legemiddelverk om en forenklet oppsummering av tilgjengelig dokumentasjon.
Saken forventes til Beslutningsforum for nye metoder i mars.

Beslutning
Prisnotat er ferdigstilt fra Sykehusinnkjøp HF den 13. januar 2023. Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om en forenklet oppsummering av tilgjengelig dokumentasjon for bruk av nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter.

Sak 033-23 Metoder hvor søknad om markedsføringstillatelse er trukket eller ikke innvilget hos EMA. ID2019_106 og ID2022_059. Notat fra sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Beslutning
Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget for ID2022_059 da firma har trukket sin søknad om markedsføringstilatelse.

Bestillerforum for nye metoder tar saken om ID2019_106 til orientering.

Sak 034-23 Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021_081 og ID2021_112 Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder. Til orientering.

Beslutning
Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 035-23 Oppdrag: ID2019_072 Legemidler til behandling ved relapserende, remitterende myelomatose (RRMM) – Fullstendig metodevurdering. Orientering fra Folkehelseinstituttet. Til orientering.

Bestillerforum for nye metoder ber om at utkvitteringen av dette oppdraget skjer i et kommende møte.

Beslutning
Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 036-23 Årsrapport for Nye metoder. Til orientering.

Beslutning
Bestillerforum for nye metoder tar Nye metoder - årsoppsummering 2022 til orientering. Årsrapporten sendes til Beslutningsforum for nye metoder.

Sak 037-23 Brukermedvirkning i Nye metoder – oppfølging av oppdrag fra HOD. Rapport fra arbeidsgruppen. Til drøfting.

Det har kommet et innspill til rapporten fra Kreftforeningen og Funksjonshemmedes fellesorganisasjon. Organisasjonene er medlemmer av Nye metoders referansegrupper som har en rolle med å gi råd om videreutvikling av brukermedvirkningen i Nye metoder fremover**.**

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar innspillet til orientering. Bestillerforum støtter de utvalgte tiltakene som er foreslått i saksnotatet. Rapporten sendes til Beslutningsforum for nye metoder.

Sak 038-23 Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen. Status for arbeidet etter Rapporten raskere saksbehandling for legemidler. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder fikk en orientering om arbeidet med oppfølging av rapporten *Raskere saksbehandling for legemidler i Nye metoder.*

Det er igangsatt tre arbeidsgrupper som planlegger implementering av de tiltakene som er besluttet og det ble orientert om status for hver av disse:
-Redusert saksbehandlingstid for PD1/PDL1-hemmere
-Overgang til anmodning om vurdering
-Fra løp til tidlig faglig vurdering og bestilling av ønsket beslutningsstøtte

Beslutning
Bestillerforum for nye metoder tar informasjonen til orientering.

Sak 039-23 Eventuelt.

Sak 1: ID2023_002 Albavancin (Xydalba) til behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur (ABSSSI, acute bacterial skin and skin structure infections).

Interregionalt fagdirektørmøte har drøftet saken og ber Sykehusinnkjøp HF om å gå i dialog med firma og utarbeide et prisnotat. Fagdirektørene har sendt saken tilbake til Bestillerforum for nye metoder som gir oppdrag om et prisnotat.

Beslutning
Et prisnotat gjennomføres ved Sykehusinnkjøp HF for ID2023_002 Dalbavancin (Xydalba) til behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur (ABSSSI, acute bacterial skin and skin structure infections).

Saksnummer 041-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_014 Sotorasib (Lumykras) som monoterapi til behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling. (Se sammen med ID2021_108) (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er: Firma, Amgen
- Staten legemiddelverk har med referanse til sak 126-22 fra Bestillerforum levert et notat som svar på oppdraget (om en hurtig metodevurdering) til ID2021_108.
- Firma foreslår nå at Bestillerforum gir et oppdrag om en ny metodevurdering av sotorasib (Lumykras) for indikasjonen: monoterapi til behandling av voksne med ikkesmåcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst 1 tidligere linje med systemisk behandling.
- Firmaets forslag tilsvarer nå godkjent indikasjonsordlyd. (Indikasjonsordlyd ble godkjent etter at oppdraget for ID2021_108 ble gitt.)
- Firma vil basere dokumentasjonen til den foreslåtte nye metodevurderingen på den pågående fase III-studien (CodeBreaK 200) til indikasjonen.

Informasjon fra sekretariatet

- Statens legemiddelverk (SLV) har ikke utarbeidet en egnethetsvurdering til dette forslaget.
- I det notat som SLV har utarbeidet til ID2021_108 står det følgende under avsnittet «Anbefaling til Bestillerforum»: «Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere med dokumentasjonen som er tilgjengelig i dag. Bestillingsordlyden var tydelig på at den helseøkonomiske analysen burde baseres på data fra den pågående fase III studien. Det vurderes som hensiktsmessig å avvente grundigere metodevurdering i påvente av mer robuste data for relativ effekt mellom sotorasib og docetaksel som forventes å foreligge i 2023, og i lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget i bestilling ID2021_108 kvitteres ut med dette notatet.»

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene (hele innspill vedlagt):

- Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
-Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungrekreft, mesoteliom og thymom (06.01.23).
-Ser behov for en hurtig metodevurdering.
-Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.11.2021.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
  Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forslagsstiller

Navn/kontaktperson	Johanne Mikkelborg
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Amgen
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	jmikkelb@amgen.com 418 68 118
Dato for innsending av forslag	02.01.2023

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*
   *Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

   Sotorasib (Lumykras) som monoterapi til behandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst 1 tidligere linje med systemisk behandling

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

3. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Viser til oppdrag ID2021_108 inkludert notat til oppdraget fra Statens Legemiddelverk. I tråd med anbefalingen, foreslår vi at det bestilles en ny metodevurdering av sotorasib (Lumykras) for følgende indikasjon: monoterapi til behandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst 1 tidligere linje med systemisk behandling. Dokumentasjonen vil basere seg på den pågående fase 3-studien (CodeBreaK 200) for sotorasib til den aktuelle indikasjonen

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Docetaxel (komparator i CodeBreaK 200)

6. Forslaget gjelder:

	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	☒	☐
En ny og innovativ metode	☒	☐
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	☐	☒
En sammenligning mellom flere metoder	☐	☐
Er metoden tatt i bruk?	☐	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☒	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐
Prosedyre ☐
Screening ☐
Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐
Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐
Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar

	Ja	Nei
Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?	☐	☐
Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?	☐	☐

Eventuelle kommentarer:

9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?

Ja	Nei
☐	☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?

Ja	Nei
☐	☐

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

11. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?)

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt ☒
Sikkerhet/bivirkninger ☒
Kostnader/ressursbruk ☒
Kostnadseffektivitet ☒

Organisatoriske konsekvenser ☐

Etiske ☐

Juridiske ☐

13. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Forventet effekt

Sikkerhet og bivirkninger

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

15. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

16. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

17. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter
Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert.

(Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Innsender er ansatt i Amgen

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: *ID2023*_014: Sotorasib (Lumykras) som monoterapi til behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst 1 tidligere linje med systemisk behandling. (Revurdering av ID2021_108)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Ingen behandling / placebo, eventuelt docetaxel er relevante komparatorer. Metodevurdering basert på publisert fase-II-studie bør også overveies, konferer lang tid til endepunkt i Codebreak200-studien (april 2026).
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja, stor pasientgruppe med udekket behandlingsbehov. Metoden vil nok komme i tillegg til annen behandling, på den måten at docetaxel forskyves til senere behandlingslinjer.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Størrelsesorden 200 pasienter. Mulig kan kreftregisteret belyse dette spørsmålet.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Fase-II-studie: Skoulidis et.al., NEJM, juni 2021.

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssykehus	Lungeavdelingen	Øystein Fløtten, overlege

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023_014 Sotorasib (Lumykras) som monoterapi til behandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med KRAS G12C-mutasjon og progresjon etter minst 1 tidligere linje med systemisk behandling. (Revurdering av ID2021_108)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Ingen for aktuelle mutasjon. Sannsynlig aktuell livsforelngende beh.ved adenocarcinonom der kombo kjemo-immun gis i 1 linje(pemetrexed/karboplatin/pembrolizumab) 2 linje livsforlengende kjemo i denne gruppen er oftest docetaxel.Docetaxel relevant komparator sannsynligvis?
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja Vil brukes i stedet for kjemoterapi i 2 linje til de som har mutasjonen. Nåværende 2 linje beh.forskyves da til 3 linje NSCLC har lav responsrate på kjemoterapi alene
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Ca 13% av NSCLC har KRAS G12C mutasjon,litt usikker på hvor stor andel av disse som blir aktuell for Sotorasib i 2 linje.Antar under halvparten(noen kureres og noen når ikke 2 linje behandling)
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	KRAS mutasjon gir aggressiv kreft og target terapier har så langt gitt bedre overlevelse enn standard kjemoterapi behandling.

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Ahus	Lunge	Anne Siri Gløersen,lungespesialist,Overlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_014

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungrekreft, mesoteliom og thymom (06.01.23)

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☒
Forenklet metodevurdering	☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken **E-post: borghild.svorken@helsedir.no** **Tlf.: 98822164**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.11.2021. NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 042-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_018 Isatuksimab til behandling av residiverende refraktær myelomatose (forslag).

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagstiller arbeider ved Oslo universitetssykehus (OUS), avdeling for blodsykdommer.
- Forslaget handler om å erstatte bruken av daratumumab med isatuksimab for å redusere utgiftene til behandling av myelomatose.
- Forslagstiller skriver at internasjonalt er nå behandling av myelomatose på andre plass når det gjelder utgifter til behandling, bare medikamentell behandling av brystkreft er større og en liknende utvikling ser forslagstiller i Norge og ved OUS. Det er særlig utgifter til anti-CD38 antistoff som er svært høye.
- Daratumumab og isatuksimab er monoklonale anti-CD38 antistoffer og anses likeverdige i det medisinske miljøet med tanke på effekt.
- Det eneste antistoffet for myelomatose som kan benyttes i Norge etter beslutning i Beslutningsforum er daratumumab*.
- Isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av myelomatose (se indikasjonstekst på metodesiden - ID2019_137) ble behandlet i Beslutningsforum mai 2022, men ikke innført bl.a. begrunnet med at behandlingen ikke ble ansett kostnadseffektiv pga. bl.a. særlig høy kostnad knyttet til pomalidomid.**
- En overgang fra daratumumab til isatuksimab vil medføre noe merarbeid og kostnader knyttet til den intravenøse administrasjonen, men forslagstiller skriver at ut fra erfaring fra andre kreftlegemidler med pris på injeksjon vs. infusjon, så mener de at det bør gjennomføres en prissammenligning. Det medikamentet som samlet vil ha lavest kostnad bør være førstevalg og uten at det er knyttet opp til en spesiell medikamentkombinasjon som var tilfellet da isatuksimab første gang ble vurdert.

*Kommentar fra sekretariatet: Daratumumab er innført til behandling av myelomatose alene og i kombinasjon med andre virkestoff – se f.eks. ID2016_026 og ID2017_011. Det er også bestilt flere metodevurderinger av daratumumab i ulike kombinasjoner til behandling av myelomatose (oversikt over metoder meldt inn til Nye metoder om virkestoffet daratumumab).

**Kommentar fra sekretariatet: Isatuksimab er også under vurdering til myelomatose i en annen kombinasjonsbehandling (ID2021_009).

Innspill fra firma – Janssen (hele innspillet er vedlagt):

- Innspillsgiver – Janssen – innehar markedsføringstillatelse (MT) for daratumumab og kommer med tre hovedinnspill:
    1. Dagens system for anskaffelser legger allerede til rette for kostnadseffektiv bruk og rask innføring av sammenlignbare legemidler. Isatuksimab og daratumumab er vurdert faglig likeverdige der disse legemidlene per i dag har overlappende regulatorisk godkjent indikasjon ihht. MT. Gitt at dagens prinsipper følges, er det ikke behov for den etterspurte metodevurderingen.
    2. Ulikhet i markedsføringstillatelsen mellom daratumumab og isatuksimab, både hva gjelder kombinasjoner og behandlingslinjer innebærer at forslaget vil føre til systematisk bruk av isatuksimab utenfor godkjent indikasjon (off-label bruk).

Behandlingshyppigheten for isatuksimab i forslaget er ikke korrekt angitt, noe som medfører feil beregning i evt. besparelse (se pkt. 2 i innspillet for detaljer).

3. Behov for kortsiktige budsjettgevinster må ikke gå på bekostning av etablerte regulatoriske rammer og prinsipper som skal ivareta pasientsikkerhet og kvalitet, sikre likeverdig og rask tilgang, samt legge til rette for forskning og innovasjon.

- Utdypende informasjon om de tre punktene kan leses i sin helhet i innspillet som er vedlagt.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:
Helse Vest RHF: Ingen innspill.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer kan bli påvirket. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2020.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
  Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forslagsstiller

Navn/kontaktperson	Geir E. Tjønnfjord
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oslo universitetssykehus, Avdeling for blodsykdommer
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	gtjonnfj@ous-hf.no; tlf. 91550470
Dato for innsending av forslag	23.12.22

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*
   *Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

   Isatuksimab som alternativ til daratumumab ved myelomatose

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

   Isatuksimab og daratumumab er begge monoklonale anti-CD38 antistoffer til bruk ved myelomatose. De anses likeverdig med tanke på effekt. Se for øvrig vedlegg.

3. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

   Ved å erstatte daratumumab med isatuksimab vil vi kunne redusere utgiftene til anti-CD38 antistoffer ved meylomatose med flere MNOK.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.*

Isatuksimab og daratumumab anses like effektive. Endringen er utelukkende for å redusere kostnader.

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Beslutningsforum har godkjent daratumumab til bruk ved myelomatose.

6. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	☒	☐
En ny og innovativ metode	☐	☒
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	☐	☒
En sammenligning mellom flere metoder	☐	☒
Er metoden tatt i bruk?	☒	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☒	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☒	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

De aktuelle antistoffene er undersøkt i store kliniske studier.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket	☐
Prosedyre	☐
Screening	☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar

	Ja	Nei
Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?	☒	☐
Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?	☐	☐

Eventuelle kommentarer:

9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?

Ja	Nei
☒	☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?

Ja	Nei
☐	☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

11. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?)

Fagområdet hematologi og pasienter med myelomatose

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt ☒

Sikkerhet/bivirkninger ☐

Kostnader/ressursbruk ☒

Kostnadseffektivitet ☐

Organisatoriske konsekvenser ☐

Etiske ☐

Juridiske ☐

13. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Ikke relevant

Forventet effekt

Ikke relevant

Sikkerhet og bivirkninger

Ikke relevant

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det samme antall pasienter som per i dag behandles med daratumumab

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Betydelig kostnadsreduksjon

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

1. Anti-CD38 antibody therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: differential mechanisms of action and recent clinical trial outcomes.
Leleu X, Martin T, Weisel K, Schjesvold F, Iida S, Malavasi F, Manier S, Chang-Ki Min, Ocio EM, Pawlyn C, Perrot A, Quach H, Richter J, Spicka I, Yong K, Richardson PG. Ann Hematol 2022;101(10):2123-2137

15. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Sanofi

16. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

Isatuksimab har markedsføringstillatelse

17. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Se vedlegg

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter
Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert.

(Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Ingen interessekonflikt

Oslo universitetssykehus HF
Rikshospitalet
Postboks 4950 Nydalen
0424 Oslo

Sentralbord: 02770

Kreftklinikken
Avdeling for blodsykdommer

Nye Metoder
Bestillerforum RHF

Vår ref.:	Deres ref.:	Saksbeh.:	Dato:
gtjonnfj/-			22.12.22

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

VURDERING AV KOSTNADER TIL MEDIKAMENTELL BEHANDLING VED MYELOMATOSE
NY VURDERING AV ISATUKSIMAB VED MYELOMATOSE

Behandlingsmulighetene ved myelomatose har blitt vesentlig bedre siden årtusenskiftet. Resultatet er bedret overlevelse, en større populasjon pasienter som lever med myelomatose (ingen behandling anses kurativ) og behov for langt flere behandlingslinjer enn tidligere.
Internasjonalt er nå myelomatose på andre plass når det gjelder utgifter til behandling ved kreftsykdom. Bare utgiftene til medikamentell behandling av brystkreft er større. En lignende utvikling ser vi også i Norge og ved Oslo universitetssykehus.

Det er særlig utgifter til anti-CD38 antistoff som er svært høye. Det eneste antistoffet som vi så langt har kunnet benytte i Norge etter behandling i Beslutningsforum er daratumumab fra Janssen-Cilag. I 2022 ligger vi an til å bruke ca. [redacted] ved Avdeling for blodsykdommer, Kreftklinikken til daratumumab.
Ytterligere et anti-CD38 antistoff har markedsføringstillatelse i Norge; isatuksimab fra Sanofi. Beslutningsforum behandlet nylig en søknad fra Sanofi om å kunne benytte isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid og deksametason som er preparatets «label». Søknaden ble avslått med henvisning til at behandlingen ikke ble ansett kostnadseffektiv pga. særlig høy kostnad knyttet til pomalidomid.

I det medisinske miljøet anser vi de to anti-CD38 antistoffene som likeverdig (1) benyttet på følgende måte det første behandlingsåret:

Daratumumab

Year 1	**Doses**	**Dosing**
Week 1-8	8	weekly
Week 9-24	8	Bi-weekly
Week 25-52	7	Every 4 weeks: (52-24)/4=7
Sum	23	

Det standard dose 1800 mg s.c.

Isatuximab

Year 1	**Doses**	**Dosing**

Week 1-4	4	weekly
Week 5-52	24	Bi-weekly
Sum	28	

Isatuximab doseres etter kroppsstørrelse (10 mg/kg kroppsvekt) og administreres i.v.

Behandlingsalgoritmen etter det første året med behandling med anti-CD38 antistoff hos pasientene med respons på behandlingen vil være behandling (injeksjon/infusjon) hver 4. uke til progresjon eller bivirkninger som tilsier at behandlingen bør stoppes. Det innebærer behandling hver 4. uke både for daratumumab og isatuksimab, og det tilsier 13 behandlingsdager per år.

Fordi isatuksimab må administreres som en intravenøs infusjon over 2 timer vil det påløpe noen merkostnader; administrasjonskostnader (tilberedning på sykehusapoteket og mer sykepleiertid) sammenlignet med et medikament som gis som en subcutan injeksjon. Det vil også kunne kreve noe mer behandlingsareal avhengig i hvilken grad dagens behandlingsareal utnyttes.

Vi anser de to medikamentene som likeverdige. Overgang fra daratumumab til isatuksimab vil medføre noe merarbeid og kostnader knyttet til den intravenøse administrasjonen, men ut fra erfaring fra andre kreftlegemidler med pris på injeksjon vs infusjon, mener vi at det bør gjennomføres en prissammenligning. Det medikamentet som samlet vil ha lavest kostnader bør være førstevalg og uten at det er knyttet opp til en spesiell medikamentkombinasjon som var tilfellet da isatuksimab første gang ble vurdert.

Referanse

1. Anti-CD38 antibody therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: differential mechanisms of action and recent clinical trial outcomes.
Leleu X, Martin T, Weisel K, Schjesvold F, Iida S, Malavasi F, Manier S, Chang-Ki Min, Ocio EM, Pawlyn C, Perrot A, Quach H, Richter J, Spicka I, Yong K, Richardson PG. Ann Hematol 2022;101(10):2123-2137

Geir E. Tjønnfjord (sign)
Avdelingsleder
Avdeling for blodsykdommer

Sigbjørn Smeland (sign)
Klinikkleder
Kreftklinikken

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: **Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2023_018
Metodens tittel:	Behandling av residiverende refraktær myelomatose.

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Pål Suseg
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Janssen Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	psuseg@its.jnj.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)

Janssen innehar markedsføringstillatelse (MT) for Darzalex® (daratumumab), som omtales i forslaget. Vi ønsker å belyse forhold rundt forslaget til Bestillerforum, både i forhold til innføring av nye produkter/indikasjoner gjennom dagens system og enkelte produktspesifikke elementer. Dette omhandler i korthet følgende tre forhold:

1. **Dagens system for anskaffelser legger allerede til rette for kostnadseffektiv bruk og rask innføring av sammenlignbare legemidler.**
   System for anskaffelser legger i dag til rette for bruk av nye legemidler og nye indikasjoner i anbud forutsatt markedsføringstillatelse, godkjenning i beslutningsforum og innsendelse av minimum godkjent beslutningspris innen anbudsfristen. Godkjent pris i Beslutningsforum sikrer at innført behandling er kostnadseffektiv. Isatuksimab og daratumumab er vurdert som faglig likeverdige der disse legemidlene per i dag har

overlappende regulatorisk godkjent indikasjon ihht. markedsføringstillatelse. Gitt at dagens prinsipper følges, er det ikke behov for den etterspurte metodevurderingen.

2. **Ulikhet i markedsføringstillatelsen mellom daratumumab og isatuksimab, både hva gjelder kombinasjoner og behandlingslinjer innebærer at forslaget vil føre til systematisk bruk av isatuksimab utenfor godkjent indikasjon, så kalt off-label bruk. Videre er behandlingshyppigheten for isatuksimab i forslaget ikke korrekt angitt, noe som medfører feil beregning av eventuell besparelse.**
   Forslaget innebærer bruk av isatuksimab til indikasjoner som isatuksimab i dag ikke har markedsføringstillatelse for (off-label bruk), motivert av økonomiske hensyn. Det er korrekt, slik det beskrives i forslaget, at både daratumumab og isatuksimab har markedsføringstillatelse, men ikke for alle de samme indikasjonene. Antall pasienter som metoden er aktuell for beskrives i forslaget slik: *«Det samme antall pasienter som per i dag behandles med daratumumab.»* Daratumumab har en betydelig bredere markedsføringstillatelse basert på bred dokumentasjon av effekt og sikkerhet gjennomgått av regulatoriske myndigheter. Isatuksimab har per i dag en snevrere markedsføringstillatelse med færre indikasjoner regulatorisk godkjent. Norske daratumumab pasienter får dette i tråd med Beslutningsforum sine anbefalinger og innenfor de indikasjoner som er regulatorisk godkjent for daratumumab, men der tilsvarende regulatoriske godkjennelse ikke foreligger for isatuksimab. Det foreligger derfor ingen markedsføringstillatelse for isatuksimab i de indikasjonene som Beslutningsforum har innført daratumumab i Norge per i dag. Dette betyr at bytte fra daratumumab til isatuksimab av samme antall pasienter som behandles med daratumumab, vil innebære systematisk bruk utenfor markedsføringstillatelse, som kun er økonomisk motivert.

3. **Behov for kortsiktige budsjettgevinster må ikke gå på bekostning av etablerte regulatoriske rammer og prinsipper som skal ivareta pasientsikkerhet og kvalitet, sikre likeverdig og rask tilgang, samt legge til rette for forskning og innovasjon**.
   Å innføre systematisk off-label bruk basert på budsjettmessige årsaker fører til at regelverk for utvikling og godkjenning av legemidler som Norge er forpliktet til å følge etter EØS-avtalen settes til side. Off-label bruk vil stille høye krav til den enkelte forskrivende lege som skal ivareta pasientsikkerheten. Systematisk off-label bruk bidrar til å gjøre medisinsk forskning og studier på sikkerhet og effekt av behandling for ulike indikasjoner mer irrelevant. Systematisk off-label bruk undergraver vedtatte politiske mål om å legge til rette for innovasjon og kan føre til forsinkelser og snevrere pasienttilgang til nye medisiner. Når insentiver og krav til medisinsk forskning blir tilsidesatt, vil industriens motivasjon til å gjennomføre kliniske studier i Norge reduseres.

Janssen vil i det videre utdype disse punktene nærmere.

1. **Dagens system for anskaffelser legger allerede til rette for kostnadseffektiv bruk og rask innføring av sammenlignbare legemidler. Det er ikke behov for denne metodevurderingen gitt at dagens prinsipper følges.**

Formålet med systemet Nye metoder[1] er å sikre at pasienter så raskt som mulig skal få likeverdig tilgang til nye metoder. Kravet for innføring er at nye metoder er dokumentert virkningsfulle i et gitt bruksområde, oppfyller krav til sikkerhet og er kostnadseffektive. Formålet er videre forutsigbar og systematisk introduksjon av nye metoder basert på enhetlige prosesser for metodevurdering og beslutning. Beslutningene fattet av Beslutningsforum sikrer at innførte behandlinger oppfyller prioriteringskriteriene.

Samtidig kan det eksistere pågående anskaffelser for konkurrerende legemidler. System for anskaffelser, slik det er satt opp, legger til rette for bruk av nye legemidler i anbud forutsatt markedsføringstillatelse, godkjenning i Beslutningsforum og innsendelse av minimum beslutningspris innen anbudsfrist. Kravet til markedsføringstillatelse spesifiseres i flere førende dokumenter for anskaffelser, blant annet i Sykehusinnkjøps «Håndbok. Retningslinjer for innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten»[2]. Prinsippene om krav til markedsføringstillatelse (både til nye legemidler og nye indikasjoner), ligger også til grunn for videreutvikling av system for Nye Metoder[3].

Forslaget bryter med gjeldende prinsipp om at en innføring forutsetter markedsføringstillatelse. En bestilling av en metodevurdering, hvor målet er å vurdere om isatuksimab off-label, skal kunne erstatte daratumumab - vil være en fundamental endring av dagens prinsipper og rammer. Dette vil kunne bidra til å redusere forutsigbarheten for leverandørene og ramme tilliten til systemet.

Isatuksimab og daratumumab ble vurdert som faglig likeverdige og inkludert i de årlige anbudskonkurransene (LIS 2307 Onkologi). Ordlyden som benyttes i anbudet er at daratumumab og isatuksimab vil bli sammenlignet med hverandre der disse brukes i kombinasjon med samme legemidler i samme behandlingslinje. Dette innebærer at det allerede er åpnet for konkurranse mellom daratumumab og isatuksimab der disse legemidlene har overlappende regulatorisk godkjent indikasjon ihht. markedsføringstillatelsen. Den eksisterende konkurransen understreker at det ikke er behov for den foreslåtte metodevurderingen.

Dersom Beslutningsforum i fremtiden godkjenner bruk av daratumumab og isatuksimab for nye indikasjoner, der disse innehar markedsføringstillatelse, kan man også utvide konkurransen i anbudet til også å gjelde dette. Dagens system har med andre ord fleksibilitet til å kunne skape utvidet konkurranse, dersom disse legemidlene får utvidet markedsføringstillatelse til nye overlappende indikasjoner.

2. **Ulikhet i markedsføringstillatelsen mellom daratumumab og isatuksimab, både hva gjelder kombinasjoner og behandlingslinjer innebærer at forslaget vil føre til systematisk bruk av isatuksimab utenfor godkjent indikasjon, så kalt off-label bruk. Videre er behandlingshyppigheten for isatuksimab i forslaget ikke korrekt angitt, noe som medfører feil beregning av eventuell besparelse.**

Det er korrekt, slik det beskrives i forslaget, at både daratumumab og isatuksimab har markedsføringstillatelse, men ikke for alle de samme indikasjonene. Antall pasienter metoden er aktuell for beskrives i forslaget slik*: «Det samme antall pasienter som per i dag behandles med daratumumab.»* Som man kan se av tabellen på neste side innehar daratumumab en betydelig bredere markedsføringstillatelse basert på bred dokumentasjon av effekt og sikkerhet gjennomgått av regulatoriske myndigheter. Isatuksimab har per i dag en snevrere markedsføringstillatelse med færre indikasjoner regulatorisk godkjent.

Norske daratumumab pasienter får legemidlet i tråd med Beslutningsforum sine anbefalinger og innenfor de indikasjoner som daratumumab har markedsføringstillatelse for. Isatuksimab sin markedsføringstillatelse åpner ikke for at isatuksimab kan benyttes på tilsvarende måte eller erstatte daratumumab, slik daratumumab er godkjent av Beslutningsforum og anvendt i klinisk praksis per i dag. Det foreligger med andre ord ingen regulatorisk godkjennelse for isatuksimab i de indikasjonene som Beslutningsforum har innført daratumumab i Norge (spesifisert i tabell på neste side). Dette betyr at et bytte fra daratumumab til isatuksimab, av samme antall pasienter som behandles med daratumumab, vil innebære systematisk bruk av isatuksimab utenfor indikasjon, som kun er økonomisk motivert.

Artikkelen[4] det refereres til i forslaget, sammenligner daratumumab og isatuksimab i kombinasjon med hhv. pomalidomid + deksametason og karfilzomib + deksametason. Sammenligningen av de nevnte legemidlene innenfor den anvendelsen er ikke relevant for klinisk praksis i Norge, ettersom kombinasjonene enten har fått negativ beslutning (isatuksimab i kombinasjon med pomalidomid + deksametason) eller ikke ble vurdert i Beslutningsforum.

De pasientene som får daratumumab i Norge får dette legemidlet, enten i kombinasjon med bortezomib + deksametason eller som monoterapi. Det er denne anvendelsen av daratumumab som er godkjent av Beslutningsforum. Det finnes per i dag ikke dokumentasjon i form av registreringsstudier, og støtte fra regulatorisk godkjenning som sier at isatuksimab vil fungere i kombinasjon med bortezomib + deksametason eller som monoterapi.

Artikkelen det refereres til gir videre ingen holdepunkter som støtter bytte fra daratumumab brukt i regulatorisk godkjente indikasjoner, til isatuksimab off-label. Artikkelen konkluderer med at legemidlene har ulik virkningsmekanisme som følge av at de binder på ulike steder på CD38 proteinet og at ytterligere studier vil bidra til mer kunnskap om forskjellene mellom daratumumab og isatuksimab.

Dersom isatuksimab på senere tidspunkt oppnår regulatorisk godkjennelse for nye indikasjoner blant annet basert på slik ny kunnskap, vil systemet slik det fungerer i dag – som redegjort for i punkt 1 – gjøre det mulig å ta isatuksimab i bruk for nye indikasjoner uten at det er nødvendig med en slik metodevurdering som etterspørres i forslaget.

<table>
<tr><th colspan="4">Benmargskreft (myelomatose)

Grønne felt: indikasjoner hvor kun daratumumab har markedsføringstillatelse. Gule felt: indikasjoner der både daratumumab og isatuksimab har markedsføringstillatelse</th></tr>
<tr><td>Autolog stamcelletransplantasjon aktuelt</td><td colspan="3">Autolog stamcelletransplantasjon ikke aktuelt</td></tr>
<tr><td>1. behandlingslinje</td><td>1. behandlingslinje</td><td>≤2. behandlingslinje</td><td>≤ 3.behandlingslinje</td></tr>
<tr><td rowspan="5">I kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av nydiagnostisert myelomatose</td><td rowspan="5">I kombinasjon
med lenalidomid og deksametason til behandling
av nydiagnostisert myelomatose</td><td>Monoterapi til residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling ★</td><td rowspan="5">I kombinasjon
med pomalidomid og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger som inkluderte lenalidomid og
en proteasomhemmer, og har
hatt sykdomsprogresjon ved eller etter siste behandling</td></tr>
<tr><td>I kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.</td></tr>
<tr><td>I kombinasjon med bortezomib og deksametason, til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling. ★</td></tr>
<tr><td>i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått én tidligere behandling inneholdende en proteasomhemmer og lenalidomid, og var lenalidomidrefraktære.</td></tr>
<tr><td>I kombinasjon med karfilzomib og deksametason til behandling av myelomatose hos pasienter som har mottatt minst én tidligere behandling</td></tr>
</table>

★ Indikasjon er innført av Beslutningsforum

I tabellen over viser de *grønne* feltene indikasjonene hvor det kun er daratumumab som har markedsføringstillatelse. De *gule* feltene viser indikasjonene der *både* daratumumab *og* isatuksimab har markedsføringstillatelse. Daratumumab er utover bruk innenfor benmargskreft, også regulatorisk godkjent til systemisk AL amyloidose.

Alt i alt har daratumab 10 godkjente indikasjoner, mens isatuksimab har 2 godkente indikasjoner.

Daratumumab har markedsføringstillatelse [5] *og* er innført av Beslutningsforum til følgende indikasjoner (markert med stjerne i tabellen over):

- I kombinasjon bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling (ID2017_011)
- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling (ID2016_026)

Utover dette er det sendt inn dokumentasjon for vurdering om innføring av daratumumab til Nye Metoder på ytterligere fem ulike regulatorisk godkjente indikasjoner. Disse indikasjonene er inkludert i tabellen over og har følgende ID nummer i Nye Metoder systemet:

- ID2019_078
- ID2019_079
- ID2018_007
- ID2019_122
- ID2021_029

Ingen av de to regulatorisk godkjente indikasjonene for isatuksimab (markert i gult i tabellen over) er godkjente av Beslutningsforum:

- Isatuksimab kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, og som har påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling (ID2019_137) ble avslått av Beslutningsforum i mai 2022.
- Det pågår metodevurdering for Isatuksimab i kombinasjon med karfilzomib og deksametason for behandling av voksne pasienter med myelomatose, som har fått minst én tidligere behandling (ID2021_009).

Dersom man innfører en helt ny praksis med bytte av virkestoff utenfor godkjent indikasjon, vil dette også medføre utfordringer for leverandøren med tanke på å inngi nye pristilbud for å oppnå godkjenning i Beslutningsforum, siden leverandøren da ikke vet for hvilke indikasjoner og i hvilke kombinasjoner produktet vil bli brukt. Dette er informasjon leverandøren trenger for å kunne vurdere hva som vil være et riktig prisnivå og hvilke rabatter som eventuelt kan tilbys. Uten slik informasjon er det rimelig å anta at pristilbudene fra leverandør vil være høyere som følge av usikkerhet rundt tiltenkt bruk.

I forslaget står det videre at isatuksimab er tatt i bruk i klinisk praksis. Ettersom det ikke foreligger en positiv beslutning i Beslutningsforum, er det rimelig å tro at det må være snakk om helt unntaksvis bruk av isatuksimab. Det er imidlertidig riktig at det pågår kliniske studier som undersøker effekt og sikkerhet av isatuksimab (og daratumumab) i ulike pasientgrupper.

Det må også påpekes at behandlingsregimet for isatuksimab etter år 1 som beskrives i forslagets vedlegg ikke er korrekt. Ifølge preparatomtalen er det tydelig beskrevet at isatuksimab skal administreres annenhver uke fra syklus 2 og utover [6]. Dette tilsvarer dobbelt så mange administrasjoner i vedlikeholdsfasen (år 2 og videre) som det forslaget skisserer. Dette innebærer at pasienter som får isatuksimab må reise dobbelt så mange ganger til sykehuset for å få sitt legemiddel i år 2 og videre. Dette vil medføre økte ressurser til pasientreiser, samt at pasienter og deres pårørende må bruke mer av sin tid til behandling. Utover dette krever isatuksimab intravenøs infusjon, mens daratumumab gis som subkutan injeksjon. Det vil derfor kreve langt mer personellressurser å administrere isatuksimab. Sykehusene må også sørge for å legge til rette for at pasientene har et sted å oppholde seg på sykehuset mens de får intravenøs infusjon av isatuksimab. Prosedyren med intravenøs infusjon av isatuksimab tar gjerne flere timer, mens prosedyren for subkutan injeksjon av daratumumab er langt mindre tidskrevende.

3. **En utfordrende sykehusøkonomi og behov for kortsiktige budsjettgevinster må ikke gå på bekostning av etablerte prinsipper og rammeverk som skal ivareta pasientsikkerhet, kvalitet, sikre likeverdig og rask tilgang, samt legge til rette for forskning og innovasjon.**

Legemiddelpolitikken skal bidra til bedre folkehelse. Det er definert fire legemiddelpolitiske målsettinger som innebærer å sikre god kvalitet ved behandling med legemidler, legemidler skal ha lavest mulig pris, likeverdig og rask tilgang til effektive legemidler, og at det skal legges til rette for forskning og innovasjon. Regler for omsetning og bruk av legemidler i lov og forskrift er satt for å støtte opp under disse målsetningene. Systematisk bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon av økonomiske årsaker vil undergrave og være i strid med de krav som stilles til legemidler fra lovgivers side, og spesielt kravet til markedsføringstillatelse for hver indikasjon legemiddelet skal brukes for.

Legemidler får markedsføringstillatelse av europeiske og norske myndigheter basert på omfattende kliniske studier og regelverk. Godkjenningen er avgrenset til spesifikke indikasjoner. Hensikten er å beskytte folkehelsen. For å imøtekomme de regulatoriske kravene må legemiddelfirmaene, gjennom kliniske studier dokumentere at legemiddelet har tilstrekkelig sikkerhet, effekt og kvalitet i det spesifikke sykdomsområdet. Legemidler får sjelden regulatorisk godkjenning til et helt sykdomsområde om gangen, utviklingen skjer gradvis i tråd med at dokumentasjonsgrunnlaget utvides. Før et legemiddel kan etableres bredt i ulike behandlingslinjer, ulike kombinasjoner og til ulike pasientgrupper må det foreligge bred dokumentasjon gjennom medisinsk forskning. Det ikke uvanlig at det gjennomføres et større antall fase III studier for et legemiddel innenfor samme sykdom.

Gjennom Helsenæringsmeldingen beskrives målrettede satsningsområder for å styrke norsk helsenæring og et attraktivt hjemmemarked. Handlingsplan for kliniske studier beskriver konkrete satsningsområder for å øke antall kliniske studier i Norge, med mål om å doble antall studier innen

2025. For å nå målsetningene nevnt ovenfor, er det viktig at internasjonalt regelverk for utvikling og godkjenning av legemidler ikke settes til side.

Kliniske studier kommer også sykehusene og samfunnet til gode økonomisk i form av at behandlingen subsidieres. Et eksempel er studien REMNANT, som er den største akademiske studien innen myelomatose. I denne studien vil 176 pasienter fra 13 ulike sykehus kunne inkluderes og motta behandling med daratumumab kostnadsfritt. Å få studier til Norge innenfor myelomatose, innebærer også en betydelig besparelse for helseforetaket. Fredrik Schjesvold, leder for Oslo mylomatosesenter har i media uttalt at mer enn 500 pasienter[7] er inkludert i studier på benmargskreft i Norge siden oppstarten av senteret. Dette inkluderer flere studier fra Janssen. Senterets egne analyser viser at de har spart 340 millioner kroner på legemidler gitt gjennom studier siden 2014[8]. Det å åpne for systematisk bytte utenfor godkjent indikasjon, slik forslaget åpner for med isatuksimab, vil kunne tolkes som et signal om at forskning og innovasjon ikke verdsettes. Dette kan redusere industriens motivasjon til å gjennomføre kliniske studier og forskning i Norge.

Systematisk bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon til grupper av pasienter kan videre utfordre pasientsikkerheten vi er vant til i Norge. Legemiddelgodkjenning er tuftet på myndighetenes nytte-risiko vurdering, og for hver godkjente indikasjon stilles det krav til en plan for risikohåndtering med tilhørende tiltak, for å ivareta pasientsikkerheten. Sammen med det internasjonale overvåkningssystemet for bivirkninger utgjør dette et velfungerende system som ivaretar pasienten. Ved systematisk bruk utenfor regulatorisk godkjent indikasjon er det en risiko at pasientsikkerheten ikke er tilstrekkelig studert og at det mangler andre nødvendige tiltak for å ivareta sikkerheten. Bruk utenfor godkjent indikasjon stiller skjerpede krav til helsepersonells ansvar for å sørge for at helsehjelpen som ytes er forsvarlig, at dokumentasjonsplikten overholdes, at pasienten får nødvendig informasjon og mulighet for samtykke.

Behov for kortsiktige budsjettgevinster må ikke føre til at internasjonalt regelverk for utvikling og godkjenning av legemidler settes til side. Dette kan undergrave vedtatte politiske mål om å legge til rette for forskning og innovasjon, og kan føre til forsinkelser og snevrere pasienttilgang til nye medisiner. I motsatt tilfelle kan et innovasjonsfremmende, offentlig innkjøpssystem bidra til at norske pasienter og helsetjenesten raskere kan ta i bruk nye medisinske innovasjoner og bidra til tilgang til kliniske studier. Når det godkjennes behandling som har markedsføringstillatelse for relevant indikasjon, sikrer systemet Nye metoder at innførte behandlinger er dokumentert virkningsfulle i et gitt bruksområde, oppfyller krav til sikkerhet og er kostnadseffektive.

Det er til sist verdt å nevne at i dag er det vanlig praksis at metodevurderinger avbestilles dersom markedsføringstillatelse ikke blir inngitt [9,10]. Dette skjer med begrunnelse i at metoden ikke lenger anses som aktuell for innføring i spesialisthelsetjenesten når markedsføringstillatelse ikke foreligger. Dette underbygger prinsippene om at markedsføringstillatelse er et premiss for innføring i Norge av Beslutningsforum. Dette underbygger også at det aktuelle forslaget, som vil innebære systematisk off-label bruk av isatuksimab, ikke bør innføres i spesialisthelsetjenesten.

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).
Beskriv kortfattet: Janssen innehar markedsføringstillatelse for Darzalex® (daratumumab)

Referanser:

1) https://nyemetoder.no/om-systemet/bakgrunn-hvorfor-har-vi-nye-metoder
2) Retningslinjer for innføring av legemidler i spesialisthelsetjenesten i sammenheng med anskaffelser, lastet ned 01.02.2023: https://sykehusinnkjop.no/seksjon/nyheter/Documents/Beslutningsfourm%2022.%20juni%202020/H%C3%A5ndbok%20versjon%201.1%20-01.01.2022.pdf
3) Videreutvkling av Nye Metoder: https://nyemetoder.no/nyheter/videreutvikling-av-nye-metoder-dette-er-arbeidsomradene
4) 1. Anti-CD38 antibody therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: differential mechanisms of action and recent clinical trial outcomes. Leleu X, Martin T, Weisel K, Schjesvold F, Iida S, Malavasi F, Manier S, ChangKi Min, Ocio EM, Pawlyn C, Perrot A, Quach H, Richter J, Spicka I, Yong K, Richardson PG. Ann Hematol 2022;101(10):2123-2137
5) Godkjent SPC daratumumab, www.legemiddelsok.no 07.02.2023
6) Godkjent SPC isatuksimab, www.legemiddelsok.no 07.02.2023
7) https://www.dagensmedisin.no/forskning-kreft-legemidler/har-tatt-inn-500-kreftpasienter-i-studier-kritisk-til-motstand-mot-industrien/281065
8) https://www.healthtalk.no/arendalsuka-oslo-myelomatosesenter/kliniske-studier-kan-spare-helsevesenet-for-millionbelop/161152
9) https://nyemetoder.no/metoder/niraparib-zejula
10) https://nyemetoder.no/metoder/hydroksykarbamid-siklos

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_018

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt handlingsprogram maligne blodsykdommer

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☐
Forenklet metodevurdering	☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Hege Wang **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.2.2020 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 043-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_019 Epidural ryggmargsstimulering til behandling av kronisk, radikulær smerte i korsrygg (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder stimulering av ryggmarg som behandling av kronisk radikulær smerte i korsrygg.
- Metoden har vært i bruk i flere år i Norge.
- Det er flere produsenter og flere typer utstyr på markedet.
- Utstyret består av en pulsgenerator koblet til to elektroder. Elektrodene implanteres i ryggmargskanalen avhengig av hvor smerten sitter. Pulsgeneratoren implanteres under huden i rygg eller hofte. En håndholdt fjernkontroll styrer innstillingene. Hensikten er å redusere smerte.
- Metoden innebærer et kirurgisk inngrep for å implantere elektrodene i ryggmargskanalen.
- Det er beskrevet at ca. 300 norske pasienter får behandling med metoden årlig, men dette tallet er ikke nødvendigvis kun begrenset til personer med kronisk radikulær smerte i korsrygg.
- Det antydes at kostnader forbundet med epidural ryggmargsstimulering er omtrent 500 000 norske kroner per pasient. Med utgangspunkt i 300 pasienter behandlet årlig i Norge, medfører tilbudet ca. 150 millioner i direkte kostnader for helsetjenesten.
- Retningslinje om smertelindring (Legeforeningen, 2009) påpeker at det er motstridende dokumentasjon på effekt av ryggmargsstimulering ved behandling av korsryggsmerter.
- En nylig publisert randomisert, kontrollert studie fra Norge (St. Olavs, 2022) viser ingen forskjell i selvrapportert smerte ved elektrisk stimulering av ryggmarg sammenlignet med placebostimulering.
- Det er identifisert tre pågående studier, en av dem ved St. Olavs. Studiene er forventet avsluttet mellom 2023 og 2025. Det er også identifisert en hurtig og en fullstendig metodevurdering fra NICE, en systematisk oversiktsartikkel og flere eldre oversiktsartikler og retningslinjer.
- Metoden er ikke tidligere vurdert eller innført gjennom Nye metoder, det er motstridende dokumentasjon på effekt, og metoden er forbundet med høye kostnader.
- FHI anser med bakgrunn i dette at det kan være hensiktsmessig å få oversikt over evidensgrunnlaget og anbefaler at det gjennomføres en fullstendig metodevurdering med effekt, sikkerhet og helseøkonomi samt evt. etikk.

Innspill fra firma (vedlagt)

- Innspill fra Boston Scientific Nordic AB som er produsent av Boston Scientific Spinal Cord Stimulator Systems.
- Ryggmargsstimulering (SCS) er den mest etablerte terapiform innenfor nevromodulering.
- Ryggmargsstimulering har vært brukt i over 50 år. Metoden har vært brukt i Norge i 25 år. Er i bruk ved Stavanger Universitetssykehus og Oslo universitetssykehus.
- Målet med bruk av metoden er redusert smerteopplevelse (VAS-skalaen) med 50%. Utfallsmål kan være forbedret livskvalitet, søvn og allmenntilstand, og reduserte

sykehusbesøk. Det oppgis som en fordel at bruken av sterke smertestillende som opioider kan reduseres.
- Utstyret er CE-merket.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: 1 innspill – se vedlegg
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill – se vedlegg.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer/handlingsprogram påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Metoden krever at den utføres i spesialisthelsetjenesten.

Metodevurdering - revurdering

1. Status og oppsummering

Epidural ryggmargsstimulering hos personer med kronisk, radikulær smerte i korsrygg

1.1 Oppsummering

Stimulering av ryggmarg som behandling av kronisk radikulær smerte i korsrygg er en metode som har vært i bruk i over 40 år. Behandlingen benytter elektroder implantert i ryggmargskanalen, festet til en pulsgenerator, som gir intermitterende elektriske signaler til ryggmargen. En nylig publisert randomisert, kontrollert studie fra Norge (2022) viser ingen forskjell i selvrapportert smerte ved elektrisk stimulering av ryggmarg sammenlignet med placebostimulering.

Populasjon: personer med kronisk radikulær (nevropatisk) smerte i korsrygg, som ikke responderer på konservativ behandling	**Komparator:** placebo, legemiddelbehandling, annen smertehåndtering
Intervensjon: epidural elektrisk ryggmargsstimulering	**Utfall:** smerte, livskvalitet, uønskede hendelser

Forslag til fageksperter: nevrologer, nevrokirurger

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde		1.4 Tagger/søkeord
Prosedyrer og organisatoriske tiltak	**Hovedområde:** **1: Nevrologi** 2: Velg fagområde 3: Velg fagområde	**Underområde:** Velg eventuelt underområde	☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk	
☐ Markedsføringstillatelse ☒ FDA godkjenning ☒ CE-merking	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☒ Revurdering	☒ Brukes i Norge ☒ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode
Kommentar: det finnes flere ulike typer produkter og produsenter. Antar at det utstyret som brukes i Norge er CE-merket.		**Kommentar:** ca. 300 personer får behandlingen i Norge hvert år, men usikkert i hvilken utstrekning for hvilken indikasjon	

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☒ Fullstendig metodevurdering
- ☒ Effekt
- ☒ Helseøkonomi
- ☒ Etikk
- ☒ Sikkerhet
- ☐ Organisasjon
- ☐ Jus

2: ☐ Hurtig metodevurdering *baseres på dokumentasjonspakke fra produsent*

3: ☐ Forenklet metodevurdering
- A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi
- B: ☐ Effekt og sikkerhet
- C: ☐ Helseøkonomi
- D: ☐ Kartleggingsoversikt

Kommentar: metoden er ikke tidligere vurdert og innført gjennom Nye Metoder systemet, og grunnet motstridende dokumentasjon med hensyn på effekt, samt en ny, norsk placebokontrollert studie som ikke viser effekt av behandlingen, anser vi det som hensiktsmessig å få oversikt over evidensgrunnlaget. Det kan da vurderes om dette bør gjøres gjennom en fullstendig metodevurdering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi, og eventuelt etikk.

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Om MedNytt.

2. Punktoppsummering

Epidural ryggmargsstimulering hos personer med kronisk, radikulær smerte i korsrygg

2.1 Om metoden

- Metoden omhandler elektronisk ryggmargsstimulering for behandling av kronisk radikulær smerte i korsrygg
- Utstyret består av en pulsgenerator koblet til to elektroder
  - Elektrodene implanteres i ryggmargskanalen avhengig av hvor smerten sitter
  - Pulsgeneratoren implanteres under huden i rygg eller hofte
  - Håndholdt fjernkontroll styrer innstillinger
- Det er beskrevet at ca. 300 norske pasienter får behandling med metoden årlig, men dette tallet er ikke nødvendigvis kun begrenset til personer med kronisk radikulær smerte i korsrygg
- Metoden har vært i bruk i flere år

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Klinisk RCT
  - En RCT fra St. Olavs Hospital i Trondheim (2022) viser ingen forskjell i effekt på selvrapportert smerte ved elektrisk stimulering av ryggmarg ved kroniske intraktable radikulære smerter etter ryggkirurgi sammenlignet med placebostimulering.
  - Tre pågående studier, hvorav én virker å være videre oppfølging av Trondheim-studien.

  Nasjonale retningslinjer
  - Retningslinje om smertelindring (2009) påpeker at det er motstridende dokumentasjon på effekt av ryggmargsstimulering ved behandling av korsryggsmerter
- Metodevurderinger fra NICE
  - Hurtig metodevurdering: undersøkt Senza spinal cord stimulation system (2019) mhp effekt, sikkerhet og kostnader
  - Fullstendig metodevurdering: undersøkt bruk av ryggmargsstimulering ved kronisk nevropatisk eller iskemisk smerte (2008), mhp effekt, sikkerhet og kostnader
- Oversiktsartikler
  - Én systematisk oversiktsartikkel fra Cochrane (2021) om effekt av ryggmargsstimulering ved kronisk smerte
  - Seks litteraturoversikter, vurderinger av retningslinjer og veiledninger (2005-2017)

2.3 Om helseøkonomi

Det antydes at kostnader forbundet med epidural ryggmargsstimulering summerer seg til omtrent 500 000 norske kroner per pasient [6]. Med utgangspunkt i 300 pasienter behandlet årlig i Norge [9], medfører tilbudet ca. 150 millioner i direkte kostnader for helsetjenesten. En helseøkonomisk analyse som sammenligner kostnader ved epidural ryggmargsstimulering og relevant alternativ behandling opp mot klinisk effekt vil kunne bidra til beslutning om mest hensiktsmessig bruk av helsetjenestens ressurser på dette terapiområdet.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Metoden er ikke tidligere vurdert og innført gjennom Nye Metoder systemet
- Det er motstridende dokumentasjon på effekt ved kroniske radikulære korsryggsmerter
  - Ny norsk studie viser f.eks. ingen effekt mellom stimulering av ryggmarg og placebostimulering
- Metoden er forbundet med vesentlige kostnader i norsk praksis
- For å få oversikt over evidensgrunnlaget for metoden kan det gjennomføres en fullstendig metodevurdering med effekt, sikkerhet og helseøkonomi, samt eventuelt etikk

3. Beskrivelse av metoden

Epidural ryggmargsstimulering hos personer med kronisk, radikulær smerte i korsrygg

Generisk navn	Epidural ryggmargsstimulering
Produktnavn	*Flere typer utstyr, f.eks.* Senza Spinal Cord Stimulation (SCS) System
Produsenter	*Flere produsenter, f.eks.* Nevro
3.1 Beskrivelse av metoden	
Status og prinsipp for metode	Metoden omhandler elektronisk ryggmargsstimulering: intermitterende, elektrisk stimuli plassert i ryggmargskanalen, for behandling av personer med kroniske ryggsmerter, som ikke har effekt av konservativ behandling [1, 2]. En batteridrevet pulsgenerator (jf. pacemaker) implanteres under huden i korsrygg/hofte [3, 4], og stimulerende elektroder legges derfra opp til ryggmarg, i epiduralrommet i ryggmargens bakhorn (dorsalt) [1, 2, 4]. Nøyaktig plassering avhenger av hvor smertene sitter [2]. En håndholdt fjernkontroll brukes for å slå av og på utstyret, og å justere innstillingene [4]. Det finnes flere ulike typer utstyr fra ulike produsenter. Smertebehandling ved hjelp av elektrisk stimulering ble første gang omtalt i 1967, og metoden har vært i bruk i over 40 år [5]. Metoden virker å bli benyttet for ulike typer smerte, men den vanligste indikasjonen er personer med vedvarende nerverotsmerte (radikulær smerte; isjas*)* etter operasjon i korsrygg [1-3].
Potensiell nytte	Hensikten med metoden er å redusere smerte gjennom elektrisk stimulering av ryggmarg. Virkningsmekanismen er noe uklar, men virker å være relatert til kontroll av ryggmargen, endring av nivåer av nevrotransmittorer, fremme inhibitorisk internevronaktivering, effekt på gliaceller og immunceller, og supraspinale mekanismer [1, 2].
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Metoden innebærer et kirurgisk inngrep for å implantere elektrodene i ryggmargskanalen. Alle kirurgiske inngrep vil alltid være forbundet med noe risiko. De fleste komplikasjoner som oppstår er utstyrsrelatert, som f.eks. at elektrodene forflytter seg, og som krever et nytt inngrep for å enten fjerne eller reimplantere elektrodene [2]. I sjeldne tilfeller kan det oppstå mer alvorlige, og i verste fall livstruende komplikasjoner, som f.eks. infeksjoner og ryggmargsskade [2].
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Elektronisk ryggmargsstimulering brukes i behandling av ulike typer smerter, hvor konservativ behandling ikke har ført frem [2]. De vanligste indikasjonene for metoden er kroniske nevropatiske ryggsmerter, f.eks. forårsaket av nerverots affeksjon, men også smerter med annen årsak, som f.eks. etter ryggmargsskade og diabetisk nevropati [2, 3]. Plager i muskler og skjelett er blant de vanligste tilstandene i Norge, og langvarige plager rammer til enhver tid ca. 1 av 4 personer [6]. Selv om muskel- og skjelettplager ikke medfører overdødelighet, er det likevel assosiert med høye samfunnsmessige kostnader, f.eks. gjennom høyt sykefravær [6]. Rygg- og nakkesmerte er blant de vanligste plagene i muskel- og skjelettsystem, og kan føre til betydelig reduksjon av livskvalitet [6]. Smerter i rygg har ofte et sammensatt årsaksbilde, f.eks. overbelastning, gjentatt mekanisk bevegelse, degenerative forandringer, etc. [6, 7]. Korsryggsmerter regnes som kroniske når smertene vedvarer over 3 måneder [7]. Behandling med elektronisk ryggmargsstimulering er hovedsakelig indisert for personer med vedvarende nerverotsmerte (radikulær smerte) etter operasjon i korsrygg [1]. Ifølge en artikkel i Tidsskriftet for den norske legeforening (2019), fikk ca. 300 personer i Norge behandling med elektrisk ryggmargsstimulering i 2019 [8]. Det antas imidlertid at dette antallet gjelder for personer med alle indikasjoner for elektronisk ryggmargsstimulering, ikke bare for kronisk smerte i korsrygg.

Dagens behandling	Behandling av kroniske smerter i korsrygg er kompleks, og inkluderer ofte ulike behandlingsalternativer, som fysioterapi, trening, og legemiddelbehandling, i tillegg til mer invasive behandlingsformer som f.eks. kirurgi, elektrisk ryggmargsstimulering [7]. Behandlingsmålet er å redusere smerte og gjenopprette funksjon [7].
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	*Ikke aktuell*

3.2 Referanser

1. Hara, S., et al., *Effect of Spinal Cord Burst Stimulation vs Placebo Stimulation on Disability in Patients With Chronic Radicular Pain After Lumbar Spine Surgery: A Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2022. **328**(15): p. 1506-1514.
2. McKenzie-Brown, A.M. and S.G. Pritzlaff. *Spinal cord stimulation: Placement and management*. [Nettside] 2022 [cited 2022 10.11.2022]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/spinal-cord-stimulation-placement-and-management?search=spinal%20cord%20stimulation&source=search_result&selectedTitle=1~46&usage_type=default&display_rank=1#H753635965.
3. Sivanesan, E. *Spinal Cord Stimulator*. [Nettside] [cited 2022 10.11.2022]; Available from: https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/treating-pain-with-spinal-cord-stimulators.
4. Mayfield Clinic. *Spinal cord stimulation*. [Nettside] 2021 Januar 2021 [cited 2022 17.11.2022]; Available from: https://mayfieldclinic.com/pe-stim.htm.
5. Den norske legeforening, *Retningslinjer for smertelindring*. 2009, Den norske legeforening: Norge.
6. Clarsen, B.M., et al., *Muskel- og skjeletthelse i Norge*, in *Folkehelserapporten*. 2014, Folkehelseintsituttet: Norge.
7. Sherman, A. *Musculoskeletal lower back pain*. [Nettside] 2020 [cited 2022 10.11.2022]; Available from: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/778?q=Lumbago&c=suggested.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

Epidural ryggmargsstimulering hos personer med kronisk, radikulær smerte i korsrygg

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

En NRK-artikkel fra oktober [9] satte søkelyset på en nylig publisert RCT fra St. Olavs Hospital i Trondheim (2022) som har undersøkt effekt ved behandling med elektronisk ryggmargsstimulering (n=24) sammenliknet med placebo (n=26), hos personer med kronisk radikulær korsryggsmerte [1]. Resultatene i studien viser at det ikke var forskjell i selvrapportert smerterelatert uførhet/sykelighet (*disability*) [1]. Det virker som om dette er en av få kliniske studier som er både blindet og placebokontrollert for denne behandlingsmetoden. Et systematisk oversiktssøk etter litteratur identifiserte tre pågående kliniske studier som omhandler bruk av ryggmargsstimulering (se 4.2).

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Voksne ≥18 år, symptomatisk, degenerativ skivesykdom, n=84	SCS	Spinal fusjonskirurgi	Oswestry disability index: selvrapportert mål på smerte og uførhet	NCT05466110 RCT	2022-2025 Tyskland *Recruiting*
Voksne ≥18 år, nevropatisk smerte i bein med ryggpatologi, n=120	SCS med konvensjonell stimuli	SCS med *Differential Target Multiplexed*™ (DTM) stimuli	Non-inferiority *Visual Analogue Scale* (VAS)	NCT04244669 RCT	2020-2023 Spania *Recruiting*
Kronisk radikulær smerte etter ryggoperasjon, n=50	Burst SCS	Sham SCS (placebo)	Endring i sykdomsspesifikke funksjonelle utfallsmål	NCT05372822 RCT - crossover	2021-205 Norge (St.Olav) *Recruiting*

SCS: spinal cord stimulation (ryggmargsstimulering)

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering ***- nasjonalt/lokalt -***	Vi har ikke identifisert noen lokale eller nasjonale metodevurderinger som omhandler stimulering av ryggmarg ved kronisk, radikulær smerte i korsrygg. Vi har heller ikke identifisert noen nasjonale eller lokale metodevurderinger for samme metode til bruk ved annen indikasjon. I retningslinjer for smertelindring (utarbeidet av den norske legeforening i 2009) omtales bruk av ryggmargsstimulering, og det påpekes at det kun finnes motstridende dokumentasjon på effekt av metoden ved behandling av radikulære smerter etter lumbalt skiveprolaps og operasjoner for dette [5].
Metodevurdering / systematiske oversikt ***- internasjonalt -***	Gjennom et systematisk oversiktssøk identifiserte vi en hurtig metodevurdering (*Medical technologies guidance*) fra NICE (2019) som har undersøkt effekt, sikkerhet og kostnader knyttet til bruk av Senza spinal cord stimulation system for behandling av kronisk nevropatisk smerte i rygg [10]. NICE konkluderer med at evidensen støtter opp om bruk [10]. Via denne identifiserte vi også en eldre metodevurdering (*Technology appraisal guidance*) fra NICE (2008) som har undersøkt effekt, sikkerhet og kostander ved bruk av ryggmargsstimulering ved kronisk nevropatisk eller iskemisk smerte [11]. Oversiktssøket identifiserte også flere eldre oversiktsartikler, retningslinjer og anbefalinger som omhandler bruk av spinal ryggmargsstimulering ved ryggsmerter (2005-2017) [12-17]. I tillegg identifiserte vi en nyere systematisk oversiktsartikkel fra Cochrane (2021) som omhandler effekt av ryggmargsstimulering [18].
Metodevarsel	Vi har ikke identifisert noe nasjonalt eller internasjonalt metodevarsel som omhandler bruk av ryggmargsstimulering ved kronisk radikulær smerte i rygg eller ved andre indikasjoner.

4.5 Referanser

1. Hara, S., et al., *Effect of Spinal Cord Burst Stimulation vs Placebo Stimulation on Disability in Patients With Chronic Radicular Pain After Lumbar Spine Surgery: A Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2022. **328**(15): p. 1506-1514.
5. Den norske legeforening, *Retningslinjer for smertelindring*. 2009, Den norske legeforening: Norge.
9. Egge, J.H. *Studie viser kraftig placeboeffekt: Tyder på at kostbar smertebehandling ikke virker*. [Nettside] 2022 [cited 2022 10.11.2022]; Available from: https://www.nrk.no/trondelag/ny-studie-ved-st.-olavs-hospital-viser-at-epidural-ryggmargsstimulering-ikke-har-effekt-1.16141673.
10. NICE, *Senza spinal cord stimulation system for delivering HF10 therapy to treat chronic neuropathic pain*. 2019, National Institute for Health and Care Exellence (NICE): UK.
11. NICE, *Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin*. 2008, National Institute og Health and Care Excellence (NICE): UK.
12. Medical Advisory Secretariat, *Spinal cord stimulation for neuropathic pain: an evidence-based analysis.* Ont Health Technol Assess Ser, 2005. **5**(4): p. 1-78.
13. Boswell, M.V., et al., *Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain.* Pain Physician, 2007. **10**(1): p. 7-111.
14. Cho, J.H., et al., *Treatment Outcomes for Patients with Failed Back Surgery.* Pain Physician, 2017. **20**(1): p. E29-e43.
15. Chou, R., et al., *Nonsurgical interventional therapies for low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society clinical practice guideline.* Spine (Phila Pa 1976), 2009. **34**(10): p. 1078-93.
16. Dworkin, R.H., et al., *Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations.* Pain, 2013. **154**(11): p. 2249-2261.
17. Manchikanti, L., et al., *A critical review of the American Pain Society clinical practice guidelines for interventional techniques: part 2. Therapeutic interventions.* Pain Physician, 2010. **13**(4): p. E215-64.
18. O'Connell, N.E., et al., *Implanted spinal neuromodulation interventions for chronic pain in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2021. **12**(12): p. CD013756.

5. Versjonslogg

Epidural ryggmargsstimulering hos personer med kronisk, radikulær smerte i korsrygg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.12.2022	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: **Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	2023_019
Metodens tittel:	Epidural ryggmargsstimulering hos personer med kronisk, radikulær smerte i korsrygg

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Claudia Ciambriello
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Boston Scientific Nordic AB
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Claudia.ciambriello@bsci.com +46 70 971 82 33

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Ryggmargsstimulering (SCS) er det mest etablerte therapform innenfor nevromodulering. Ryggmargsstimulering innebærer å plassere en serie elektriske kontakter (ledninger) i epiduralrommet. Ledningene er koblet til en ladbar implanterbar pulsgenerator eller en primærcelleenhet som ikke er oppladbar. Når de elektriske kontakter aktiveres, skaper de et elektrisk felt som, når riktig målrettet og dosert, skaper en effektiv terapeutisk smertelindring. Den nevrale doseringen kan manipuleres for å etablere optimal smertelindring. Ulike parestesibaserte og parestesifrie programmer kan programmeres som monoterapi eller som kombinasjonsbehandling for å optimalisere smertelindring ytterligere.

IPG-ene plasseres under huden enten i buk- eller thoraxveggen eller øvre ytre rumpe. Pasienten har en fjernkontroll for å tillate justeringer av programmene og veksle mellom dem for å oppnå ønsket smertelindring i ulike stillinger eller ved ulike aktiviteter.
Ryggmargsstimulering har vært i terapeutisk bruk i over 50 år. Kunnskapen om hvordan man best kan bruke den og teknologiens sofistikerte har utviklet seg kraftig. Høykvalitets, randomiserte, komparative kliniske studier har vist utvetydig klinisk langsiktig effektivitet og kostnadseffektivitet i behandlingen av pasienter med refraktær nevropatisk smerte. Den vanligste indikasjonen for SCS er smerte etter nerverotskade i ryggradslidelser, nå kjent som PSPS Type 2, men tidligere kjent som 'failed back surgery syndrom' (FBSS).
Andre typiske tilfeller inkluderer smerter etter amputasjon, andre traumatiske nevropatier, komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS) og metabolske og virale nevropatier.
Ryggmargsstimulering brukes også ved iskemiske smertesyndromer som kronisk kritisk lemmeriskemi, angina pectoris og ved andre viscerale smertesyndromer inkludert kronisk pankreatitt, kronisk smertefull blæresyndrom og kroniske magesmerter.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Ja
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: SCS har vart i bruk i Norge i 25 år.
Hvor er eventuelt metoden i bruk: Stavanger Universitetssykehus, Oslo Universitetssykehus/Ullevål

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet:
Boston Scientific Spinal Cord Stimulator Systems är indicerade som ett hjälpmedel vid hantering av kronisk svårbehandlad smärta i bålen och / eller lemmarna inklusive ensidig eller bilateral smärta i samband med följande: Ihållande postoperativ smärta, komplext regionalt smärtsyndrom (CRPS) typ I och II, svårbehandlad ländryggssmärta och bensmärta.
Associerade tillstånd och etiologier kan vara radikulärt smärtsyndrom, radikulopatier som resulterar i smärta sekundär till eller diskbråck, epidural fibros, degenerativ disksjukdom (diskbråck som är eldfast mot konservativa och kirurgiska ingrepp (misslyckat ryggsyndrom), araknoidit, flera ryggoperationer.
SCS-systemen är kontraindicerade för patienter som: inte kan använda SCS-systemet, har en icke framgångsrik trial stumulering genom att inte få effektiv smärtlindring, högriskpatienter för kirurgi eller är gravida.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet:
Historiskt sett kommer en patient att börja behandla sin smärta med fysiska, psykologiska / beteendemässiga terapier och TENS. Om dessa ensamma inte ger tillräcklig smärtlindring kan en mängd olika mediciner införas, inklusive starka smärtstillande medel som opioider. Om de farmakologiska behandlingarna inte kan ge god smärtlindring i säkra doser kan andra behandlingar användas beroende på tillstånd: ytterligare korrigerande ortopedisk kirurgi, radiofrekvent ablation, rotblock och tidigare vanligare infusionspumpar (även om dessa senare levererar de farmakologiska behandlingarna som nämns ovan och nu inte används i stor utsträckning). Slutligen har SCS historiskt använts som en sista utväg i behandlingsresan.

De farmakologiska behandlingar som beskrivs ovan, särskilt opioider, skulle användas på lång sikt vid stegvisa doser.Men nu är det vetenskapliga samfundet medvetet om de djupa biverkningarna, missbruket och andra komplikationer som dessa medför. Det finns det en förändring i tankesättet inom det medicinska samfundet att inte använda dessa behandlingar som en långsiktig lösning längre. Därför introduceras SCS-terapi tidigare i den kroniska smärtpatientens resa för att undvika ytterligare onödiga operationer och långvarig användning av farmakologiska behandlingar, både för att uppnå bättre hälsoutfall och för att effektivt använda sjukhusets ekonomiska resurser.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICO)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

Målet är att uppnå en reducerad smärtupplevelse (VAS skalan) med 50%. Relevanta utkomster av behandlingen är:

- Förbättrad livskvalitet
- Förbättrat «Rörelseindex» ODI (Oswestry Disability Index)
- Förbättrad sömn och allmäntillstånd
- Reducerat intag av smärtstillande medicin
- Reducerat antal sjukhusbesök och minskad sjukhusvistele

En fördel med att använda denna metod för patienten är att man inte riskerar ett livslångt beroende av starka smärtstillande mediciner såsom opioider. Med SCS kan man erbjuda en patient ett alternativ när de andra alternativen har fallerat, istället för att forsätta med en suboptimal farmakologisk smärtlindring.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

Ja, det finns ett certifikat enligt 90/385/ EEC AIMDD utfärdat 2020-05-20 för vår senaste IPG Alpha Wavewriter. Samma typ av certifikat är utfärdat för samtliga av våra stimulatorer.

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)
Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).
Beskriv kortfattet: Jag är anställd av Boston Scientific Nordic AB som tillverkar SCS utrustning

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023-019: Epidural ryggmargstimulering	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Pasienter med kroniske radikulære smerter fra korsryggen etter tidligere ryggoperasjon, som ikke er aktuelle for ytterligere kirurgi, behandles etter en standardisert algoritme med fire steg. [1]. Disse stegene er 1) medikamentell behandling med WHO klass I og II analgetika (non-opioider) samt fysioterapi, steg 2) minimalt invasive, inngrep og diagnostiske prosedyrer (bl a radiofrekvensbehandling, selektiv nervrotsblokkade, steroidinjeksjon), steg 3) invasiv nevrostimuleringsmetoder (primært epidural elektrisk ryggmargsstimulering), steg 4) WHO klass III analgetika (opioider) samt kjemisk nevromodulering (for eksempel administrasjon av morfin i spinalvæsken). Liknende algoritmer finns for andre pasientgrupper med kroniske smerter med utgangspunkt i det perifere nervesystemet, som kan være aktuelle for behandling med ryggmargsstimulering. Det gjelder for en av de største gruppene som behandles i Norge i dag (utenom forskningen ved St Olav) såsom pasienter med komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS) [2] og diabetespolynevropati [3]. Randomiserte og kontrollerte studier for sammenlikning med kirurgisk behandling, medikamentell behandling, samt placebo-kontrollerte studier. Randomiserte studier er gjennomført tidligere og har vist at ryggmargsstimulering er mer effektivt enn: 1) Reoperasjon etter lumbosakral kirurgi for behandling av radikulære nevropatisk bensmerter [4]. 2) konvensjonell medikamentell behandling ved gjenværende radikulære nevropatiske smerter etter lumbosakral kirurgi [5]. 3) fysioterapi ved behandling av komplekst regionalt smertesyndrom med ekstremitetssmerter [6]. 4) konvensjonell medikamentell behandling ved smertefull diabetespolynevropati [7].

	De få placebo-kontrollerte studiene som så langt er utført for vurdering av nytteverdien av behandling av smerter med ryggmargsstimulering har hatt betydelige metodologiske mangler. [8]. Dette gjelder også den nylig publiserte studien fra Norge [9] der stimulering som ble benyttet for å sammenlikne med placebo ikke ble optimalisert for å gi best mulig effekt før en gjorde randomiseringen og heller ikke i løpet av det året oppfølgingsfasen varte. Dessuten ble det brukt en form av stimulering som i en tidligere publisert randomisert og placebo-kontrollert studie har vist seg å ikke være bedre enn placebo ved behandling av kroniske radikulære smerter fra korsryggen [10]. Denne typen stimulering har ar siden 2018 ikke blitt anbefalt fra produsentene og heller ikke vært benytte ved de andre sentrene som i Norge som behandler pasienter med radikulære nervopatiske smerter. Metoden benyttes ikke når ryggsmerter er dominerende problem. Det er rettet kritikk mot studien fra bredt internasjonalt fagmiljø med tanke på metodikk og gjennomføring av studien [11,12]. Det er full enighet om at det trengs adekvat gjennomførte placebo-kontrollerte uavhengige studier som ikke er sponset av produsenter av ryggmargsstimulatorer [13]
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja! Men det er andre pasientgrupper med medikament resistene nevropatiske smerte som er vel så viktige. Det gjelder Diabetis polynevropati, CRPS, Cluster hodepine, nevropatier etter strålebehandling, amputasjonssmerter. Små pasientgrupper som på individ nivå har betydelig effekt over år. Krever nøye utvelgelse og vurdering i utprøvingsfasen dvs før operasjon med hovedkostnad på implantater. Metoden kommer fortsatt å bli benyttet som tillegg til dagens behandling. Ryggmargsstimulering kommer fortsatt ha en sentral rolle i behandlingen av pasienter med kroniske smerte primært med nevropatisk karakter som ikke respondere adekvat på operativ behandling eller konvensjonell medikamentell, intervensjon og fysikalsk behandling. Ryggmargsstimulering har fra et terapeutisk og bivirkningshensyn betydelige fordeler ifht behandling med opioider for disse pasientgruppene. Det gjelder med tanke på avhengighet og totalkostnader i et langtids perspektiv.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Etter vår kjennskap til behanbdlingen stiller vi oss spørrende til at det er ca 300 pasienter som får denne behandlingen for kroniske nevropatiske radikulære smerter i Norge årlig. En del pasienter som har hatt effektiv behandling over år. Får nye batterier jevnlig. Det må sjekkes opp om ikke disse er med i tallet samt pasienter som får behandlingen for andre tilstander enn følgetilstand etter ryggkirurgi. Vedvarende rygg smerter og nevropatiske radikulære smerter etter ryggkirurgi som studien fra st Olav bså på er en meget heterogen gruppe. Ut fra registerdata og diverse oppfølgingsstudier etter spinal kirurgi regner vi med at ca 1 % av de opererte vil oppleve utvikling av radikulære nevropatiske smerter. Av disse er det et flertall som vil ha effekt av

	medikamentell behandling. Det er dog indikasjon på økende medikament avhengighets problematikk for denne gruppen også ved bruk av Lyrica og Neurontin foruten velkjent ved opioider. Pasienter med radikulære nevropatiske smerter etter vanlig ryggkirurgi utgjør ca 30% av pasientene vi behandler med epidurale smerteelektroder (scs spinal cord stimulation) i dag. Internasjonalt har en behandlet primært ryggsmerte med SCS. Det har ikke vært og vi ser at det ikke vil bli aktuelt i Norge. Metoden er som tidligere nevnt et av de siste verktøy i verktøykassen ved medikamentresistente nevropatiske smerter ved ulike velselekterte grupper, Vi undrer oss over hvordan en har klart å rekruttere så mange pasienter til studien ved St Olav på så kort tid.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Ryggmargsstimulering er en etablert (altså ikke ny!) metode som anbefales av organisasjoner som FDA, NICE, AANS, ASPN, IASP, SBU, British Pain Society, m fl for behandling av kroniske smerte primært med nevropatisk neuropatisk karakter som er terapiresistent mot vanlige kirurgiske og konservative behandlingsmetoder. Kostnaden som angis i media på [redacted] NOK per pasient er ikke blitt spesifisert fra hvilken kilde de kommer ei heller vurdert opp mot livslang behandling med opioider. Implantat kostandene for de mest avanserte systemene vi benytter i dag er mellom [redacted] og [redacted] Et er oppladbare system med funksjonstid 9-12 år. ved utskifting er kostnad ca [redacted] Det ville vært naturlig å se på kostnad per år. Vi har en vel 450 pasienter hos oss som har effektiv behandling med SCS i opptil 20 år. Det er først i de siste 7 år at oppladbare batterier har blitt benyttet i større grad. Det er jevnlig pasienter av populasjonen som kommer inn for skifte til oppladbare batterier ved utgått batterilevetid. Vel 1/4 av våre pasienter har kommet tilbake i arbeidslivet. Bruk av opioider har blitt drastisk redusert og ca 50% av pasientene som benytte opioider tidligere er helt av disse.

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Det er 4 leverandører i Norge som selger implantater for epidural ryggmargsstimulering.

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger Universitetssykehus	Nevrokirurgi	Roald Baardsen, avd.sjef

Referanser:

1. Gatzinsky K, et al. Optimizing the Management and Outcomes of Failed Back Surgery Syndrome: A Proposal of a Standardized Multidisciplinary Team Care Pathway. Pain Res Manag. vol. 2019, Article ID 8184592, 12 pages, 2019.

2. Harden RN, et al. Complex regional pain syndrome: Practical diagnostic and treatment guidelines, 5th edition. Pain Med. 2022;23(S1):S1-S53.

3. Staudt MD, et al. Current strategies for the management of painful diabetic neuropathy. Diabetes Sci Technol. 2022;16:341-351.

4. North RB, et al. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: A randomized, controlled trial. Neurosurgery. 2005;56:98–106.

5. Kumar K, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. Pain. 2007;132:179–88.

6. Kemler MA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. N Engl J Med. 2000;343:618–24.

7. Petersen EA, et al. Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021;78:687-698.

8. Katz N, et al. Research design considerations for randomized controlled trials of spinal cord stimulation for pain: Initiative on methods, measurement, and pain assessment in clinical trials/Institute of Neuromodulation/International Neuromodulation Society recommendations. Pain. 2021;162:1935-1956.

9. Hara S, et al., Effect of spinal cord burst stimulation vs placebo stimulation on disability in patients with chronic radicular pain after lumbar spine surgery: A randomized clinical trial. JAMA, 2022;328:1506-1514.

10. Eldabe S, et al. Analgesic efficacy of "burst" and tonic (500 Hz) spinal cord stimulation patterns: A randomized placebo-controlled crossover study. Neuromodulation. 2021;24:471-478.

11. Eldabe S, et al. Issues in design, conduct, and conclusions of JAMA's Hara et al.'s randomized clinical trial of spinal cord burst stimulation versus placebo stimulation on disability in patients with chronic radicular pain after lumbar spine surgery. Pain Practice. 2022. https://doi-org.ezproxy.ub.gu.se/10.1111/papr.13186. Published on line ahead of print 11 Dec 2022.

12. Taylor RS, et al. Placebo (Sham) Controlled Trials of Spinal Cord Stimulation. Neuromodulation. 2022. https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.11.013. Published online ahead of print 16 Dec 2022.

13. Ferraro MC, et al. Spinal cord stimulation for chronic pain. Lancet Neurol. 2022;21:405

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metodevarsel: Epidural ryggmargsstimulering hos personer med kronisk, radikulær smerte i korsrygg	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Denne pasientgruppen (personer med kronisk, radikulær smerte i korsrygg) får sjelden ryggmargstimulering ved OUS. Slike pasienter med korsryggsmerte og evt utstråling er en sammensatt gruppe som skal kartlegges tverrfaglig . De utredes og evt behandles tverrfaglig iht en bio-psyko-sosial modell. Dette er etablert behandling. Det er ikke slik at pasienter med vedvarende plager etter ryggkirurgi skal vurderes for ryggmargstimulering (SCS) slik vi kan få inntrykk av i omtalen denne saken.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Metoden har en definitiv plass i behandlingen av nevropatisk smerte, men ikke nødvendigvis på den indikasjonen som er nevnt her: Personer med kronisk, radikulær smerte i korsrygg. Jeg vil anslå at korrekt antall nye pasienter/år som får ryggmargstimulator (alle indikasjoner) i Norge er 100-120. Kostnadene for utstyret er ved OUS ca [redacted]+ mva med beregnet levetid 4 år. Inngrepet gjøres som dagkirurgi.

Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	I forslaget og i Trondheimsstudien fokuseres det på «Personer med kronisk, radikulær smerte i korsrygg.» Dette er en noe upresis indikasjon og beskrivelse. Korsryggsmerte behandles ved OUS ikke med scs. Kun enkelte pasienter med sikker radiculopati vurderes det for scs når annen behandling har feilet. Denne gruppen utgjør 25-30 % av pasienter som får scs ved OUS. Radiculopati er ikke det samme som radikulær smerte i korsrygg (Bogduk 2009). Ryggpasientene har ofte sammensatte problemer som skal utredes og behandles etter bio-psyko-sosial modell i en tverrfaglig avdeling. Vår scs-populasjon er beskrevet i Lundeland et al . Ryggmargstimulering mot perifere nevropatiske smerter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2021 Jun 2;141(9)
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	NICE gjennomgangen fra 2008 som ble bekreftet i 2012 har en sterk anbefaling: "Spinal cord stimulation should be provided only after an assessment by a multidisciplinary team experienced in chronic pain assessment and management of people with spinal cord stimulation devices, including experience in the provision of ongoing monitoring and support of the person assessed." Dette støtter at behandlingen med scs sentraliseres til miljøer hvor scs bare er ett av flere tilbud til pasientene og hvor det er multidisiplinær utredning og tilnærming. Det samme kommer frem i franske (2020) og tyske nasjonale retningslinjer (2013) Se referanselisten. Europeiske retningslinjer fra EAN eksisterer og en av våre ansatte (Per Hansson) har vært med på dette arbeidet (Crucco et al 2016). Undertegnede er tilhenger av metodevurderinger der de er legitimert. I dette metodevarslet virker det som en ny studie er hovedmotivasjonen. Dette virker lite gjennomtenkt. Nevrostimulering er et stort fagfelt og denne enkeltstudien har undersøkt kun en av flere metoder på en liten pasientgruppe hvor behandlingstradisjonene og pasientutvalget varierer fra senter til senter. Ved OUS følges alle pasienter som får scs tett i et kvalitetsregister som har omfattende registrering

	av en rekke viktige variabler. Og ved både OUS og i Trondheim gjøres det registerte blind-studier som vil øke kunnskapsbasen. Jeg foreslår derfor at det ikke gjøres en metodevurdering nå. Multidisiplinær akademisk og klinisk kompetanse innenfor nevrostimulering finnes ved «Nasjonal kompetansetjeneste for nevropatisk smerte» ved OUS. (3 professorer, mange medarbeidere med PhD, postdocs, flere PhD-prosjekter). Dersom man velger å gå videre med metodevurdering anbefaler jeg sterkt at fagpersoner, gjerne fra andre nordiske land med bred akademisk og klinisk erfaring fra fagfeltet inngår. Kommer gjerne med begrunnede forslag om aktuelle kandidater. Referanser: Lundeland B, Toennis M, Züchner M, Janerås L, Stubhaug A, Hansson P. Ryggmargstimulering mot perifere nevropatiske smerter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2021 Jun 2;141(9) Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. Pain. 2009 Dec 15;147(1-3):17-9. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, Taylor R, Tronnier V, Truini A, Attal N. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. Eur J Neurol. 2016 Oct;23(10):1489-99 Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. Rev Neurol (Paris) 2020;176:325–52. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.361. Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen. Microsoft Word - 041-002k_S3_Epidurale_Rückenmarkstimulation_2013-07.docx (awmf.org)

[Skriv her]

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Det er flere leverandører og flere varianter av utstyr for ryggmargstimulering. Det har vært gjort sentrale anbud.

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS	Avdeling for smertebehandling og Nasjonal kompetansetjeneste for nevropatisk smerte	Audun Stubhaug, Avdelingsleder, dr. med og professor

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_019

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☐
Forenklet metodevurdering	☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden……..(dato)…… …. NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Metoden krever at den utføres i spesialisthelsetjenesten

Saksnummer 044-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_020 Digitalt thoraxdren med innebygget overvåkingssystem til bruk når behandling med thoraxdren er indisert (eks. på produkt Thopaz+) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden gjelder bruken av ulike digitale thoraxdren (for eksmpel Thopaz+) til ulike indikasjoner som hjerte- og lungesykdom.
- Alternativet til digitalt thoraxdren er manuelt thoraxdren uten digitale løsninger.
- Thoraxdren benyttes ved lungelidelser eller ved retensjon av væske i lungene som følge av andre lidelser. Formålet med thoraxdren er å opprettholde et negativt trykk i pleurahulen og suge ut luft, blod, væske eller puss fra lungesekken.
- Fordelene ved et digitalt system beskrives å bestå i at digitale dren er tørre systemer slik at det ikke er behov for å benytte ekstra væsker.
- Det medisinske utstyret Thopaz+ er et eksempel på et digitalt og bærbart thoraxdren som er CE-merket for bruk på pasienter i sykehus og ved transport (også utendørsbruk). Det kan brukes uten nettforbindelse og har et oppladningsbart batteri.
- Kliniske studier har vist at behandling med Thopaz+ dren kan gi redusert behandlingstid, redusert lengde på sykehusoppholdet og færre omganger med reinnleggelser av dren til samme pasient sammenlignet med tradisjonell drensbehandling.
- Pasientgrunnlaget for bruk av Thopaz+ i Norge er ikke kjent. I følge produsentens brosjyre har utstyret en bred indikasjon på flere pasientgrupper i behandling på sykehus.
- FHI har ikke gjennomført et eget systematisk søk etter litteratur for denne metoden. FHI henviser i metodevarslet til dokumentasjonen som retningslinjen til NICE bygger på hvilken ble oppdatert i 2022.
- NICE har, basert på dokumentasjon de viser til, anbefalt Thopaz+ ved behov for undertrykksdren ved lungesykdom som pneumothorax og i det postoperative forløpet til lungekirurgi.
- NICE har ikke vurdert dokumentasjonsgrunnlaget for Thopaz+ til andre indikasjoner enn lungereseksjon og pneumothorax.
- FHI mener det kunne være hensiktsmessig å gjennomføre en hurtig metodevurdering av Thopaz+ for ulike indikasjoner (hjertesykdom, lungesykdom og lungeinngrep, kreft og infeksjoner). Alternativt gjennomføre en forenklet metodevurdering av typen D –kartlegging som underlag for en vurdering av om det skal gis ytterligere oppdrag seinere. I en D- kartlegging kan FHI gi en oversikt over hvilke typer digitale thoraxdren som er tilgjengelig på det norske markedet og dokumentasjonsgrunnlaget for ulike indikasjoner.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg.
- Helse Nord RHF: Innspill (2) – se vedlegg.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer/handlingsprogram påvirkes.
Finansieringsdivisjonen: Metoden krever at den utføres i spesialisthelsetjenesten.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

ID2023_020 ID2023_020 Digitalt thoraxdren med innebygget overvåkingssystem til bruk når behandling med thoraxdren er indisert (eks. på produkt Thopaz+)

1.1 Oppsummering

Metode og sykdommen
Behandling med thoraxdren benyttes ved lungelidelser som pneumothorax (punksjon av lungen) eller ved retensjon av væske i lungene som følge av lungekirurgiske inngrep, kreft, infeksjoner eller hjertelidelser. Formålet er å opprettholde et negativt trykk i pleurahulen og suge ut luft, blod, væske eller puss fra lungesekken (1). Den ene enden av drenet plasseres inne i lungesekken mens den andre enden tilkobles et undertrykkreservoar på utsiden av brystkassen.
Thopaz+ har et innebygget digitalt overvåkningssystem. Thopaz+ er bærbar, med internt oppladningsbart batteri og uavhengig av nettforbindelse. (1-3). Alternativet til digitalt thoraxdren er manuelt thoraxdren uten digitale løsninger.

Regulatorisk status og tiltenkt pasientpopulasjon
Thopaz+ er CE godkjent. Tiltenkt bruk fra produsentens side er medisinske problemstillinger i og utenfor sykehus (under transport) hvor behandling med thoraxdren er indisert.

Dokumentasjonen
Det synes å foreligge tilstrekkelig dokumentasjon for metodevurdering av utstyret Thopaz+ i behandling av enkelte lungerelaterte problemstillinger (3). Vi er usikre på om det finnes tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering av utstyret for andre indikasjoner enn lungereseksjoner og pneumothorax.

Kommentar/ bestillingsanbefaling
Det kunne være hensiktsmessig å gjennomføre en hurtig metodevurdering av Thopaz+ for ulike indikasjoner (hjertesykdom, lungesykdom og lungeinngrep, kreft og infeksjoner). Alternativt gjennomføre en forenklet metodevurdering av typen D - kartlegging. En slik kartlegging vil kunne ligge til grunn for eventuell senere metodevurdering. Det vil kunne gi en oversikt over hvilke typer digitale thoraxdren som er tilgjengelig på det norske markedet og dokumentasjonsgrunnlaget for ulike indikasjoner.

Vurdering av helseøkonomisk metode
NICE har basert seg på en kostandskonsekvensanalyse av Thopaz+ levert av produsenten Medela som viser til en kostnadsbesparelse på 36 britiske pund (ca. 418 NOK) per pasient sammenlignet med behandling med standarddren hos pasienter med pneumothorax eller etter lungekirurgi. Ifølge rapporten koster Thopaz+ 3570 £ (42 000 NOK) per enhet. Kostnadsbesparelser funnet i analysen forklares av reduksjon i antatt liggetid i sykehuset og færre komplikasjoner.

Populasjon: Pasienter som har behov for thoraxdren	**Komparator:** Andre drenbehandlingssystem, inklusive manuelle dren
Intervensjon: Behandling med Thopaz+, digitalt thoraxdren	**Utfall:** Effektmål som drenasjetid, liggetid i sykehus, «reinsertion», sikkerhet (uønskede hendelser, bivirkninger), helseøkonomi

Forslag til fageksperter:

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde		1.4 Tagger/søkeord
Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	**Hovedområde:** **1**: Anestesi, smertebehandling og intensivmedisin	**Underområde:** Velg eventuelt underområde	☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine

	2: Lunge- og luftveissykdommer 3: Hjerte- og karsykdommer	

1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk	
☐ Markedsføringstillatelse ☐ FDA godkjenning ☒ CE-merking	☐ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering	☒ Brukes i Norge ☒ Brukes i EU/EØS ☐ Ny/endret indikasjon ☐ Ny/endret metode
Kommentar: Thopaz+ er CE merket for bruk på pasienter i sykehus, ved transport, og også utendørsbruk		**Kommentar**:	

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering
- ☐ Effekt
- ☐ Helseøkonomi
- ☐ Etikk
- ☐ Sikkerhet
- ☐ Organisasjon
- ☐ Jus

2: ☒Hurtig metodevurdering *baseres på dokumentasjonspakke fra produsent*

3: ☒ Forenklet metodevurdering
- A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi
- B: ☐ Effekt og sikkerhet
- C: ☐ Helseøkonomi
- D: ☒ Kartlegging

Kommentar: Det kan være hensiktsmessig å gjennomføre en hurtig metodevurdering av Thopaz+ for ulike indikasjoner (hjertesykdom, lungesykdom og lungeinngrep, kreft og infeksjoner). Et alternativ kan være å gjennomføre en kartlegging (type D), av hvilke typer digitale thoraxdren som er tilgjengelig på det norske markedet, samt av dokumentasjonsgrunnlaget for indikasjon for ulike typer digitale thoraxdren. Dette vil kunne ligge til grunn for en eventuell metodevurdering ved et senere tidspunkt.

2. Beskrivelse av metoden

ID2023_020 ID2023_020 Digitalt thoraxdren med innebygget overvåkingssystem til bruk når behandling med thoraxdren er indisert (eks. på produkt Thopaz+)

Generisk navn	Digitalt thoraxdren
Produktnavn	Produsentens produktnavn: Thopaz+
Produsenter	Medela AG – Baar Sweits
2.1 Beskrivelse av metoden	
Status og prinsipp for metode	Digitalt utstyr for thoraxdrenbehandling, som Thopaz/Thopaz+, har vært på markedet de siste 15 årene (3). Thoraxdrenets formål er å gjenopprette og opprettholde et kontinuerlig negativt intrapleuralt trykk ved å drenere luft og væske fra pleurahulen. Det finnes manuelle undertrykksdren og digitale drensystem. Thoraxdren er et bøyelig rør, vanligvis av plast, som legges inn i brystkassen for å fjerne luft eller væske fra pleurahulen. Den ene enden plasseres inne i lungesekken mellom dens to hinner (pleura viscerale og pleura parietale), mens den andre enden holdes på utsiden av brystkassen, der den tilkobles et reservoar hvor det er undertrykk eller en vannlås (1).
Potensiell nytte	Kliniske studier har vist at behandling med Thopaz+ dren kan gi redusert behandlingstid, redusert lengde på sykehusoppholdet og færre omganger med reinnleggelser av dren til samme pasient sammenlignet med tradisjonell drensbehandling. Dette er vist for behandling relatert til lungereseksjon og pneumothorax. En rapport fra NICE viser kostnadsbesparelser (3). Fordelene ved et digitalt system beskrives å bestå i at digitale dren er tørre systemer slik at det ikke er behov for å benytte ekstra væsker. Informasjon om behandlingen vises på et display både digitalt og grafisk og innbygget elektronikk lar behandleren følge effektiviteten i driftsperioden samt overføre informasjonen digitalt til andre verktøy. Thopaz+ er bærbar, med internt oppladbart batteri og kan benyttes uavhengig av nettforbindelse. Systemet har en varslingsfunksjon. Systemet gir beskjed hvis uregelmessigheter oppstår under behandlingen. Thopaz+ er CE merket for bruk på pasienter i sykehus, ved transport, og også utendørsbruk (2).
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Det virker ikke som at bruk av Thopaz+ digitalt dren utgjør noe vesentlig større risiko enn bruk av vanlige dren. Helsepersonalet som betjener utstyret, kan ikke ha vesentlig svekket hørsel eller være døve, og de må ha tilfredsstillende synsevne (hentet fra produsentens brosjyre) (2).
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Pasientgrunnlaget for bruk av Thopaz+ i Norge er ikke kjent, men ifølge produsentens produktbrosjyre har utstyret en bred indikasjon på flere pasientgrupper i behandling i sykehus. avdelinger i og utenfor sykehus (transport) (2). Thoraxdren generelt er effektivt for å suge ut luft (pneumothorax), blod (hemothorax), væske (pleuraeffusjon) eller puss (empyem) fra lungesekken. (1, 3, 4). Pasientgrunnlaget i Norge er ikke kjent, men kunne ha vært anslått ved innhenting av NPR data.
Dagens behandling	I dagens behandling brukes både dren uten digital tilkobling og digitale dren som Thopaz og Thopaz+.Utbredelsen av bruk og innkjøp av digitale dren i norsk helsetjeneste er ikke kjent. Thopaz (den eldre versjonen) er beskrevet som et av flere typer dren i Oslo universitetssykehus' prosedyre om thoraxdrenasje (1).

3. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2023_020 ID2023_020 Digitalt thoraxdren med innebygget overvåkingssystem til bruk når behandling med thoraxdren er indisert (eks. på produkt Thopaz+)

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Vi har ikke gjennomført et eget preliminært systematisk søk etter litteratur for denne metoden. Dokumentasjonen som listes opp her kommer fra NICE Medical Technology Guidance fra 2018 og en oppdatering av denne som kom i 2022. Disse rapportene konkluderte med at Thopaz+ ble anbefalt ved behov for undertrykksdren ved lungesykdom som pneumothorax og i det postoperative forløpet til lungekirurgi (3).

I litteratursøket i NICE-rapporten fra 2022, ble det identifisert noe dokumentasjon for bruk ved hjertelidelser. En vurdering vedrørende kardiell indikasjon ble ikke inkludert i rapporten, da det indikasjon ikke var inkludert i rapportens formålsbeskrivelse (3). Dokumentasjonsgrunnlaget for Thopaz+ ved de ulike indikasjonene ut over lungereseksjon og pneumothorax er dermed ikke kjent.

Dokumentasjon - Randomiserte studier og observasjonsstudier i 2018 og 2022 rapportene
Dokumentasjonen beskrevet i rapporten fra 2018 inneholdt 13 studier. Publikasjonene dekket digital drenbehandling ved pneumothorax og postoperativt forløp ved kirurgiske lungereseksjoner. Dokumentasjon for andre indikasjoner ble ikke identifisert for Thopaz+ i 2018 søket (3). Av 13 studier som omhandlet thoraxdrenasje i behandling av lungesykdom (n =1632 pasienter) var det 6 RCT`er (n=826), og 9 studier var observasjonsstudier med kontrollgruppe.

Søket som ble gjennomført for 2022 rapporten identifiserte 20 nye publikasjoner og 5 av disse ble ansett som relevante systematiske oversikter (5-9). Fire av 5 systematiske oversikter inkluderte digitale thoraxdren fra andre produsenter (FDA godkjent og eventuelt CE merket) i tillegg til Thopaz/Thopaz+, mens én inkluderte kun studier med Thopaz/Thopaz+. Denne sistnevnte viste at 10 av de 15 inkluderte publikasjonene også ble referert i 2018 rapporten. Den nye dokumentasjonen som ble innhentet i av lungelidelser førte ikke til endringer i anbefalingene om indikasjon for Thopaz+ ved lungerelaterte lidelser.

Kommentar angående dokumentasjon for andre indikasjoner enn nevnt ovenfor
For bruk av Thopaz+ relatert til hjertesykdom ble det identifisert 4 nye studier fra de siste 4 årene; 2 RCT'er og 2 retrospektive studier (10-13).

3.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Ikke søkt					

3.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering *-nasjonalt/lokalt*	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt *- internasjonalt -*	NICE 2018 og 2022 (3)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert
Publikasjoner ved revurdering	- Ingen relevante identifisert

3.4 Referanser

1. Opdahl H. Thoraxdren SNL26.06.2018 [09.11.2022]. Available from: https://sml.snl.no/thoraxdren.
2. Medelahealthcare.com. Thopaz [09.11.2022]. Available from: https://www.medelahealthcare.com/en/solutions/chest-drainage/thopaz.
3. NICE. Thopaz+ portable digital system for managing chest drains: NICE.org.uk; 2022 [09.11.2022]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/mtg37.
4. OUS E-H. Thoraksdren - stell, observasjoner og fjerning [Available from: https://ehandboken.ous-hf.no/document/126285)

5. Zhou J, Lyu M, Chen N, Wang Z, Hai Y, Hao J, et al. Digital chest drainage is better than traditional chest drainage following pulmonary surgery: a meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;54(4):635-43.
6. Wang H HW, Ma L, Zhang Y Digital chest drainage system versus traditional chest drainage system after pulmonary resection: a systematic review and metaanalysis. Journal of cardiothoracic surgery 2019;14((1)):13.
7. Gao S, Zhang Z, Aragon J, Brunelli A, Cassivi S, Chai Y, et al. The Society for Translational Medicine: clinical practice guidelines for the postoperative management of chest tube for patients undergoing lobectomy. J Thorac Dis. 2017;9(9):3255-64.
8. Deng B, Qian K, Zhou JH, Tan QY, Wang RW. Optimization of Chest Tube Management to Expedite Rehabilitation of Lung Cancer Patients After Video-Assisted Thoracic Surgery: A Meta-Analysis and Systematic Review. World J Surg. 2017;41(8):2039-45.
9. Aldaghlawi F KJ, Lilly JA, Hogarth DK, Murgu SD, Donington J, et al. A. Systematic Review of Digital vs Analog Drainage for Air Leak After Surgical Resection or Spontaneous Pneumothorax. . Chest. 2020;157(5):1346-53.
10. Barozzi L, Biagio LS, Meneguzzi M, Courvoisier DS, Walpoth BH, Faggian G. Novel, digital, chest drainage system in cardiac surgery. J Card Surg. 2020;35(7):1492-7.
11. Saha S, Hofmann S, Jebran AF, Waezi N, Kutschka I, Friedrich MG, et al. Safety and efficacy of digital chest drainage units compared to conventional chest drainage units in cardiac surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2020;31(1):42-7.
12. Tamura K, Sakurai S. Clinical efficacy of digital chest drainage system in cardiac valve surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2022;70(7):619-23.
13. Van Linden A HF, Arsalan M, Holubec T, Walther T, Courvoisier DS, et al. Reduction of drainage-associated complications in cardiac surgery with a digital drainage system: A randomized controlled trial. . Journal of Thoracic Disease. 2019;11(12):5177-86.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023_020: Digitalt thoraxdren (Thopaz+)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	- Pasientgruppen er pasienter med behov for drenasje fra lungehulen (f.eks etter lungekirurgi, thoraxskader eller spontan pneumothorax). Denne pasientgruppen benytter i dag primært et manuelt thoraxdrenasjesystem. Vi bruker allerede Thopaz-systemet til utvalgte pasienter i vår avdeling. - Komparator i en metodevurdering bør være dagens standardbehandling med manuelt thoraxdrenasjesystem (f.eks Pleur-Evac / Atrium Oasis)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	- Det er klinisk behov for metoden. Det er en åpenbar nytteverdi for pasienter som har langvarig luftlekkasje fra lungene (>3-4 dager). Vi får en objektivisering av luftlekkasjen, og systemet gjør at pasientene mobiliseres bedre, og er således med å forebygge for postoperative komplikasjoner som f.eks blodpropp. Vi har allerede god erfaring med Thopaz-systemet på denne pasientgruppen. Nytteverdien for digitalt vs manuelt drenmasjesystem på standardpasientene med kort drenstid er mer usikker. - Metoden er nyttig på utvalgte pasienter, og vil da brukes i stedet

	for manuelt drenasjesystem. Anslagsvis vil metoden være aktuell for 20-30% av nevnte pasientgruppe.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Pasienter som gjennomgår lungekirurgi og pasienter med spontan eller traumatisk pneumothorax. Pasienter med empyem kan også være aktuell. Systemet er ikke aktuelt for pasienter som gjennomgår hjertekirurgi.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Meg bekjent finnes det ikke tilsvarende digitale drenssystemer tilgjengelig i Norge

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssykehus	Lungeavdelingen	Bjarte Hjelmeland, overlege

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023_020 Digitalt thoraxdren med innebygget overvåkingssystem til bruk i og ut transport) hvor behandling med thoraxdren er indisert (eks. på produkt Thopaz+)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	I akuttmottaket UNN Tromsø brukes per i dag Thoraseal som er et «vått» system dvs med vannlås. Dette er helmanuelt og svært enkelt i bruk og veldig godt egnet i behandling av traumepasienter.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Thopaz er mye brukt og veldig praktisk, men der thoraxdren legges akutt i et traumemottak er dette lite egnet. Reservoaret er lite, det krever trykking på meny, og strømkilde (batteriet eller ledning). Jeg vil ikke gå inn for å endre til Thopaz for traumepasienter som får behandling i akuttmottak. For traumepasienter med pneumothorax uten mistanke om blødning som får sine dren i ro og mak vil Thopaz være aktuelt, slik det brukes per i dag på thoraxkirurgisk avdeling.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Pneumothorax er svært vanlig.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Kostnadsforskjellen mellom en Heimlich-ventil på urinpose og Thopaz-dren er ganske betraktelig. Om man skal redusere kostnaden i helsevesenet er unødvendig utstrakt bruk av såpass avansert drenasje et skritt i gal retning.

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Ikke til min kjennskap, har ikke sjekket.

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
UNN Tromsø	Avdeling for traumatologi	Avdelingsleder, kirurg Stian Wendelborg

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: : ID2023_020 Digitalt thoraxdren med innebygget overvåkingssystem til bruk i og u transport) hvor behandling med thoraxdren er indisert (eks. på produkt Thopaz+)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Drenssystemer brukes i behandling av pneumothorax, postoperativt etter hjerte-/lungekirurgi og ved maligne og parapneumoniske effusjoner. Disse pasientgruppene må ha et drenssystem med mulighet for å bruke sug og kvantitering av luftlekkasje og væskeproduksjon. Andre drenssystemer som brukes (eks Atrium Oasis) medfører immobilisering av pasienten (kan ikke flyttes rundt, må være plassert lavere enn pasient hele tiden og koblet til sug på veggen) og er upresist mtp sugestyrke og luftlekkasje. Thopaz+ tillater kvantitering av luftlekkasje og er et mobilt system som kan medføre raskere/mer effektiv behandling og kortere liggetid ved at pasientene kan mobiliseres tidligere.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er et klinisk behov for mer presist system (luftlekkasje og sug) og ikke minst et system som tillater mobilisering av pasienten.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Ikke utover det som er beskrevet i *1.1*
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Nei

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
UNN Harstad	Medisinsk avdeling	Astrid Gjervold Lunde, overlege, spesialist i indremedisin og lungemedisin

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_020

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☐
Forenklet metodevurdering	☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden……(dato)…… …. NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Metoden krever at den utføres i spesialisthelsetjenesten

Saksnummer 045-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_022 Abatacept (Orencia) til profylaktisk behandling av akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) hos voksne og barn. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Denne metoden er en indikasjonsutvidelse for legemidlet.
- Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Er godkjent av FDA.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske, pulver til konsentrat til infusjonsvæske
- Abatacept er et immunsuppressivt middel. Det hemmer aktivering av T-celler, som er en viktig del av immunsystemet som bidrar til betennelser i kroppen.
- På norsk betyr Graft versus Host Disease (GVHD) «transplantat-mot-vert-sykdom», og er en komplikasjon som kan oppstå ved allogen stamcelletransplantasjon.
- Pasientgrunnlaget: En norsk studie som kartla allogen stamcelletransplantasjon ved Rikshospitalet i perioden 1985-2012 beskriver at 46 % av pasientene utviklet akutt GVHD i løpet av studieperioden. Antall årlige transplantasjoner økte gjennom studieperioden til 55 stk. i 2012.
- Det er identifisert to studier, en retrospektiv studie for 2011-2018 og en fase II-studie som er estimert til å avsluttes nå i februar 20223. Det foreligger resultater fra begge studiene.
- Det er gitt oppdrag om metodevurdering for to andre indikasjoner av legemidlet: Se ID2017_017 (psoriasisartritt) og ID2018_102 (barneleddartritt). Metodevurderingen foreligger på nåværende tidspunkt ikke for noen av disse.
- Det ble utarbeidet et metodevarsel for et annet virkestoff til en tilsvarende indikasjon, ID2016_049 (begolomab), men der trakk firma sin søknad som markedsføringstillatelse.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer/handlingsprogram påvirkes.
Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.04.2013.

Statens legemiddelverk

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Abatacept (Orencia) til profylaktisk behandling av akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) hos voksne og barn

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Metoden er godkjent i USA (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA24

Virkestoffnavn: abatacept

Handelsnavn: Orencia

Legemiddelform: injeksjonsvæske, pulver til konsentrat til infusjonsvæske

MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (2)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Immunologi

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Legemiddelverkets nettsider.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

På norsk betyr Graft versus Host Disease (GVHD) «transplantat-mot-vert-sykdom», og er en komplikasjon som kan oppstå ved allogen stamcelletransplantasjon. GVHD er en reaksjon mellom lymfocyttene fra giver og mottaker, hvor transplanterte immuncellene angriper organer hos mottaker. Hud, slimhinner i mage- og tarmkanal og leveren er særlig utsatt for angrep. Pasienter kan utvikle kronisk og akutt GVHD. Når GVHD kommer innen 3-4 måneder etter transplantasjonen er det såkalt akutt GVHD (3).

En norsk studie som har kartlagt allogen stamcelletransplantasjon ved Rikshospitalet i perioden 1985-2012 beskriver at 46 % av pasientene utviklet akutt GVHD i løpet av studieperioden. Antall årlige transplantasjoner økte gjennom studieperioden og de siste årene av studien ble det gjennomført 55 transplantasjoner i året (4).

Dagens behandling

Per i dag er det ingen optimal behandling for å forebygge GVHD. I dag gis det kalsinevrinhemmer (ciklosporin) + metotreksat forebyggende som pasienten starter med før transplantasjonen og fortsetter med i mange måneder etterpå (3). Dersom pasienten utvikler en kraftig GVHD får de gjerne behandling med ulike kortisonpreparater.

Virkningsmekanisme	Abatacept hemmer aktivering av T-celler, som er en viktig del av immunsystemet som bidrar til betennelser i kroppen. Ved å binde seg til signalmolekylene CD80 og CD86 vil abatacept hemme aktivering av T-cellene og redusere betennelsen.
Tidligere godkjent indikasjon	Revmatoid artritt, psoriasisartritt, polyartikulær juvenil idiopatisk artritt.
Mulig indikasjon	Abatacept i kombinasjon med kalsinevrinhemmer og metotreksat til profylaktisk behandling av akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) hos voksne og barn (2).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Personer over 6 år med enten akutt myeloid leukemi eller myelodysplastisk syndrom, som har mottatt transplantasjon fra ikke familiær-donor (n=186)	Standard GVHD profylakse (kalsinevrinhemmer + metotreksat) + abatacept (10 mg/kg på dag 1, 5, 14 og 28)	Standard GVHD profylakse (kalsinevrinhemmer + metotreksat) + placebo	Primært utfallsmål: Insidens av alvorlig akutt GVHD ved dag 100 etter transplantasjon Sekundære utfallsmål: Prosentandel av deltakere med alvorlig aGVHD-fri overlevelse, ++	NCT01743131 Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie Fase II	Estimeres avsluttet februar 2023. Resultater foreligger.
Personer over 6 år med diagnosene AML, ALL, CML, MDS, HL eller NHL som har gjennomgått allogen stamcelle-transplantasjon med ikke familiær-donor som er 7/8 HLA matchet. (n=378)	Abatacept + kalsinevrinhemmer + metotreksat	Kalsinevrinhemmer + metotreksat	Primært utfallsmål: Totaloverlevelse (OS) for 7/8 HLA-matchet pasienter ved 180 dager Sekundære utfallsmål: OS ved 180 dager, OS for pasienter behandlet med tacrolimus ved 180 dager	NCT05421299 Retrospektiv studie for perioden 2011 - 2018	Avsluttet. Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2017_017 (psoriasisartritt), ID2018_102 (barneleddartritt). - Andre metoder er bestilt til vurdering for lignende indikasjon: se NyeMetoder ID2016_049 (Begolomab).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (2).

4. Referanser

1. Administration FUFD. FDA approves abatacept for prophylaxis of acute graft versus host disease 2021 [Available from: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-abatacept-prophylaxis-acute-graft-versus-host-disease.
2. NIHR Innovation Observatory. Abatacept with a calcineurin inhibitor and methotrexate for prophylaxis of acute graft versus host disease 2022 [Available from: https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/abatacept-with-a-calcineurin-inhibitor-and-methotrexate-for-prophylaxis-of-acute-graft-versus-host-disease/.
3. Oslo Universitetssykehus. Graft versus host disease (GVHD) 2020 [Available from: https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/graft-versus-host-disease-gvhd.
4. Magnus Andreas Rognlien Husøy LB, Geir E. Tjønnfjord, Tobias Gedde-Dahl d.y., Dag Heldal, Pål Andre Holme, Ingunn Dybedal, Arne Kolstad, Çiğdem Akalın Akkök, Halvor Rollag, Peter Gaustad, Stein Bergan, Torstein Egeland, Dag Josefsen, Gunnar Kvalheim, Yngvar Fløisand. Allogen stamcelletransplantasjon hos voksne 1985 – 2012. Tidsskriftet - Den Norske Legeforening. 2014;134: 1569-75.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.02.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_022

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.4.2013. NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 46-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_023 Decitabin og cedazuridin (fiksert dose i en tablett) til behandling av voksne med akutt myelogen leukemi (AML). (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metode representerer en ny formulering av eksisterende virkestoff: Decitabin og cedazuridin i en og samme tablett.
- Legemiddelform: Tablett.
- Decitabin er en kjent substans (nuklosidanalog) som er tilgjengelig som intravenøs formulering. Cedazuridin hemmer tidlig metabolisme av decitabin, slik at biotiljgjengeligheten av decitabin bedres, og muliggjør dermed tablettformulering av legemidlet.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under vurdering hos EMA. Legemidlet (med en litt annen indikasjon) er godkjent av FDA.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Akutt myelogen leukemi (AML) er en blodkreftsykdom som skyldes ukontrollert vekst av myeloide blodceller.
- Pasientgrunnlaget: Det diagnostiseres årlig om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge. Det er ukjent hvor mange som vil være aktuelle for metoden.
- Det er identifisert en fase III-studie som er estimert å avsluttes i mars 2023.
- Det er gitt oppdrag om metodevurdering for to andre virkestoff til den samme indikasjonen: Se ID2020_087 (venetoklaks); ID2019_131 (glasdegib). Det foreligger p.t ikke metodevurderinger til de oppdragene.
- Legemiddelverket anbefaler en forenklet metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt Handlingsprogram Maligne Blodsykdommer. Ser behov for en forenklet metodevurdering.
Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 01.03.2023.

Statens legemiddelverk

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Decitabin/cedazuridin til behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML)

1.1 Oppsummering*

Metoden er en ny formulering av eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (1). Metoden (med en litt annen indikasjon) er godkjent i USA av US Food and Drug Administration (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: ikke tildelt ennå

Virkestoffnavn: decitabin/cedazuridin

Handelsnavn: N/A

Legemiddelform: tablett

MT-søker/innehaver: Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V. (1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod- beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☐ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Legemiddelverkets nettsider.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en blodkreftsykdom som skyldes ukontrollert vekst av myeloide blodceller. Sykdommen kjennetegnes generelt ved minst 20 % myeloblaster i beinmargen. Vanlige symptomer er relatert til anemi (blodmangel), trombocytopeni (unormalt lav konsentrasjon av blodplater i blodet) og nøytropeni (redusert antall nøytrofile granulocytter i blodet). AML er en svært heterogen sykdom som kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er til stede, er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling. Median alder ved diagnose er i underkant av 70 år, og sykdommen forekommer noe hyppigere hos menn enn hos kvinner. Det diagnostiseres årlig om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge. Det er ukjent hvor mange som vil være aktuelle for metoden (4,5).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, inkludert AML, oppdatert i 2021 (4). Ikke-intensiv behandling er ofte det beste alternativ til eldre pasienter og pasienter som forventes ikke å tåle intensiv behandling, dvs. har en uakseptabelt høy risiko for behandlingsrelatert mortalitet.

Anbefaling, behandling av pasienter som ikke kan få intensiv terapi: Alle pasienter skal ha behandling med transfusjoner og antibiotika. Azacitidine eller cytarabin kan benyttes som sykdom-stabiliserende terapi; azacitidin bør foretrekkes hos pasienter med høyrisiko cytogenetikk og multilineær dysplasi. Decitabine kan være et alternativ for pasienter med høyrisiko karyotype eller TP53 mutasjon (4).

Virkningsmekanisme	Legemidlet er et kombinasjonsprodukt bestående av decitabin og cedazuridin. Decitabin er en kjent substans (en såkalt nuklosidanalog) som er tilgjengelig som intravenøs formulering. Cedazuridin hemmer tidlig metabolisme av decitabin, slik at biotiljgjengeligheten av decitabin bedres, og muliggjør dermed oral formulering av legemidlet.
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Decitabin/cedazuridin til behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi (AML).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Effektdata baseres på dokumentasjon for intravenøst (i.v.) decitabin, med støtte fra minst en randomisert, kontrollert klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
I Europa: voksne pasienter (≥ 18 år) med de novo eller sekundær AML, og som er uegnet for intensiv kjemoterapi (n = 200)	Decitabin/ cedazuridin tabletter 35/100 mg daglig i 5 dager i løpet av en 28-dagers-syklus	Decitabin 20 mg/m² i.v. daglig i 5 dager i løpet av en 28-dagers syklus	Primært ufallsmål: Total 5-dagers Area Under the Curve (AUC) eksponering for decitabin Sekundære utfallsmål: Sikkerhet, CR, CR med ufullstendig blodplategjenhenting (CRp), CR med ufullstendig/inkomplett rekonstitusjon (CRi), OS, etc.	NCT03306264 Fase III, randomisert, open-label crossover studie	Estimeres avsluttet mars 2023.

CR: komplett respons; OS: totaloverlevelse

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Andre metoder er bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2020_087 (venetoklaks); ID2019_131 (glasdegib). - Det pågår minst én relevant internasjonal metodevurdering (6).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 12-15 December 2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-12-15-december-2022_en.pdf
2. FDA news release. FDA approves New Therapy for Myelodysplatic Syndromes (MDS) That Can Be Taken at Home. [oppdatert 07.07.2020] Tilgjengelig fra: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-therapy-myelodysplastic-syndromes-mds-can-be-taken-home
3. European Medicines Agency. EU/3/21/2548: Orphan designation for the treatment of acute myeloid leukaemia. Cedazuridine, decitabine. [lest 09. januar 2023]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2548
4. Helsedirektoratet (2018). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 23. desember 2021, lest 09. januar 2023). Tilgjengelig fra https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram
5. UpToDate. Overview of acute myeloid leukemia in adults. Wolters Kluwer Health (sist faglig oppdatert: 28. januar 2022, lest 10 januar 2023). Tilgjengelig fra https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults?search=AML&topicRef=4530&source=see_link
6. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Cedazuridine–decitabine for untreated acute myeloid leukaemia unsuitable for intensive chemotherapy TS ID 10605 (Lest 10 januar 2023). Tilgjengelig fra https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11051

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.02.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_023

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt Handlingsprogram Maligne Blodsykdommer

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☐
Forenklet metodevurdering	☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Hege Wang **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.3.2023 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Ny kombinasjon. Sjelden tilstand. Behandlingsansvar spesialisthelsetjenesten

Saksnummer 047-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_024 Leriglitazon til behandling av cerebral progresjon og myeloneuropati hos voksne menn med adrenoleukodystrofi (ALD). (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Mikstur.
- Adrenoleukodystrofi forkortes ALD og X-ALD (X-bundet adrenoleukodystrofi). X-ALD er en sjelden, arvelig sykdom som rammer flere organsystemer. Nyere forskning viser at sykdommen utvikler seg i et livsløpsperspektiv, ofte med økende symptomer med alderen. Den mest alvorlige formen av X-ALD er den som kalles cerebral ALD, og denne varianten ser kun ut til å kunne forkomme hos gutter/menn.
- Behandlingen og oppfølgingen av X-ALD er først og fremst symptomatisk.
- Leriglitazon fungerer ved reduserer oksidativt stress og gjenoppretter mitokondriell funksjon forårsaket av akkumulering av VLCFA (meget langkjedete fettsyrer).
- Pasientgrunnlaget: I Norge er forekomsten 0,8:100 000 og rammer like mange kvinner som menn. Det fødes ca. en person med X-ALD årlig i landet og det lever trolig rundt 50 mennesker med X-ALD i Norge i dag. Ettersom gutter og menn ofte utvikler et raskere og mer alvorlig sykdomsbilde, er 2/3 av de som lever med sykdommen i Norge i dag kvinner. Det er ukjent hvor mange som vil være aktuelle for metoden.
- Det er identifisert en fase II-/III-studie der første interim analyse ble gjort i juni 2021 og hvor endelig analyse ventes i juni 2023.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering, og denne kan være egnet for FINOSE.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill – se vedlegg.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer/handlingsprogram påvirkes.
Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ligger hos RHF-ene.

Statens legemiddelverk

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Leriglitazone til behandling av cerebral progresjon og myeloneuropati hos voksne menn med adrenoleukodystrofi (ALD)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: N07XX Virkestoffnavn: leriglitazone Legemiddelform: mikstur, suspensjon MT-søker/innehaver: Minoryx Therapeutics S.L. (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: **1.4 Tag (merknad)** ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Endokronologi; Nevrologi

1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering ☒ Kan være egnet for FINOSE **Kommentar:**	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet **Kommentar:**	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Legemiddelverkets nettsider.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Adrenoleukodystrofi forkortes ALD og X-ALD (X-bundet adrenoleukodystrofi). X-ALD er en sjelden, arvelig sykdom som rammer flere organsystemer. Navnet viser til svinn av celler (dystrofi) i binyrebarken (adreno-) og/eller den hvite (leuko-) substansen i hjernen og ryggmargen. X-ALD ble tidligere delt inn i fire kategorier etter alder og symptomenes alvorlighetsgrad. Disse ble kalt cerebral ALD, adrenomyeloneuropati, Addison only (kun binyrebarksvikt) og asymptomatisk ALD (uten symptomer). Nyere studier tyder imidlertid på at X-ALD gir varierende og gradvise symptomer som kan være uavhengige av alder, og at denne inndelingen derfor ikke gir et riktig bilde av hvordan sykdommen kan arte seg (2). Nyere forskning viser at X-ALD utvikler seg i et livsløpsperspektiv, som betyr at man ofte får økende symptomer med økende alder. Det er knyttet mye usikkerhet til hvordan sykdommen vil kunne utvikle seg for den enkelte, og man har i dag ingen sikre verktøy for å forutsi forløpet. Noen har svært få og milde symptomer, og det kan være at disse forløpene tidligere ble klassifisert som asymptomatisk X-ALD. Den mest alvorlige formen av X-ALD er den som kalles cerebral ALD, og denne varianten ser kun ut til å kunne forkomme hos gutter/menn (2).

Adrenomyeloneuropati (AMN) er det grunnleggende sykdomsbildet ved X-ALD. AMN forårsakes av gradvis skade av myelinet (fettskjeden som omslutter de lange nervetrådene) i sentralnervesystemet, som er nødvendig for at nervesignal skal kunne forflytte seg svært raskt langs nervetrådene. De første symptomene på AMN er ofte gangvansker grunnet økt stivhet og spenning i muskler (spastisitet). Økende problemer med å holde på urin/avføring og impotens kan også oppstå (2).

Forekomsten av X-ALD ser ut til å være fra ca. 0,5-6 pr 100 000 i forskjellige studier på verdensbasis. I den norske befolkningen er forekomsten 0,8:100 000 og rammer like mange kvinner som menn. Det fødes ca. en person med X-ALD årlig i landet og det lever trolig rundt 50 mennesker med X-ALD i Norge i dag. Ettersom gutter og menn ofte utvikler et raskere og mer alvorlig sykdomsbilde, er 2/3 av de som lever med sykdommen i Norge i dag kvinner. Tilstanden er trolig underdiagnostisert (2). Det er ukjent hvor mange som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det finnes ingen etablert behandling spesifikt rettet mot grunntilstanden. Behandlingen og oppfølgingen av X-ALD er først og fremst symptomatisk, noe som betyr at hvert symptom behandles etter hvert som det dukker opp. Et godt etablert nettverk og samarbeid lokalt, i habiliteringstjenesten og med spesialisthelsetjenesten, gir et godt utgangspunkt. Behandlingen kan for eksempel innebære fysioterapi, oppfølging og veiledning av logoped, spesialpedagogisk tilrettelegging og oppfølging av vannlatingsfunksjonen. Regelmessig kontroll og behandling av binyrebarksvikt med kortikosteroider etter kjente retningslinjer er viktig (2).
Benmargstransplantasjon er et behandlingsalternativ for gutter som utvikler cerebral ALD. Dette er en svært krevende behandling som er risikabel i seg selv. Den må gjøres på et tidlig stadium, før forandringer i hjernen utvikler seg. Dessverre er symptombildet ofte for alvorlig allerede når diagnosen blir avklart. Hyppige MR-bilder av hjernen hos gutter er viktig dersom mutasjonen er kjent. På den måten vil man på et tidlig stadium kunne oppdage forandringer i den hvite substansen, og benmargstransplantasjon kan være aktuelt. En slik behandling vil imidlertid ikke kurere sykdommen, men forhindre den raske progresjonen (2).

Virkningsmekanisme	Leriglitazon fungerer ved å aktivere PPAR gamma, modulerer uttrykket av gener involvert i mitokondriell biogenese (PGC-1a) og gjenoppretter derfor den tapte energibalansen, reduserer oksidativt stress og gjenoppretter mitokondriell funksjon forårsaket av akkumulering av VLCFA.
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Leriglitazone til behandling av cerebral progresjon og myeloneuropati hos voksne menn med adrenoleukodystrofi (ALD) (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av en randomisert (2:1), dobbelblindet, placebokontrollert klinisk studie:

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne menn (≥ 18 år) med X-bundet adrenoleukodystrofi (n=116)	Leriglitazone (150 mg fra baseline til uke 12, og deretter 200 mg)	Placebo	Primært utfallsmål: Progresjonsmål i form av 6-Minute-Walk-Test (gangfunksjonsmål) Viktige sekundære utfallsmål: Pasientrapporterte livskvalitetsmål (EuroQoL)	NCT03231878 Fase II/III	Første interimanalyse juni 2021 Resultater publisert Endelig analyse juni 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (NICE).

4. Referanser

(1) Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 12-15 December 2022, European Medicines Agency [oppdatert 12. desember 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-12-15-december-2022_en.pdf
(2) Adrenoleukodystrofi (ALD), FRAMBU kompetansesenter for sjeldne diagnoser [oppdatert 20. juni 2016]. Tilgjengelig fra: https://frambu.no/diagnosebeskrivelse/beskrivelse-av-adrenoleukodystrofi-adrenoleukodystrofi/?c=150&d=720

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.02.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

HELSE SØR-ØST

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metodevarsel: ID2023_024 Leriglitazone til behandling av cerebral progresjon og myeloneuropati hos voksne menn med adrenoleukodystrofi (ALD)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Best standard of care i dag er for voksne menn med X-ALD oppfølging hos nevrolog med cerebral MR, intervaller på 1 år (men i praksis 2-3 år hos voksne menn, og trolig mindre oppfølging for pasienter bosatt langt fra Oslo). Det finnes ingen etablert behandling som kan forebygge verken progresjon av myelonevropati eller utvikling av (fatal) cerebral leukodystrofi. Tiltak som senker nivåer av ultralange fettsyrer i blod (Lorenzos olje, andre diettiltak), har ikke foreløpig blitt testet for pasientgruppen i kontrollerte studier. Pasienter med gangvansker grunnet myelonevropati ved X-ALD bør følges av fysioterapeut og annen tverrfaglig oppfølging. De kan også ha utbytte av periodiske opphold ved rehab.institusjoner.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er stort behov for behandling som kan enten bremse eller forhindre utvikling av myelonevropati hos menn med X-ALD (som forårsaker tap av gangfunksjon og invaliditet knyttet til dette) og/eller forhindre utvikling av cerebral demyelinisering (som oftest har fatalt forløp i løpet av få år). Metoden vil bli brukt i tillegg til dagens behandling, som altså er ingen sykdomsrettet behandling. Pasientene vil trolig fortsatt ha

	behov for fysikalsk og tverrfaglig oppfølging. Pasienter som utvikler cerebral demyelinisering vil, dersom det er gutter, få tilbud om allogen hematopoietisk stamcelleterapi (allo-HSCT, benmargstransplantasjon), evt. eksperimentell behandling med genetisk modifisert autolog stamcelleterapi. Behandlingen er meget risikabel, og kostbar, og høyere risiko hos godt voksne menn. Det er uvisst om godt voksne menn vil bli tilbudt allo-HSCT, men dersom metoden forhindrer cerebral demyelinisering vil metoden på den måten bli brukt «i stedet for» dagens behandling. Dette punktet ville imidlertid være mer relevant dersom metoden ble tilbudt guttebarn med X-ALD, som ikke er omfattet av metodevarslet.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	I vår populasjonsbaserte kartlegging av X-ALD i Norge fra 2011 (Horn et al, Pediatr Neurol 2013) fant vi 6 voksne og 7 barn < 18 år med X-ALD i Norge. Siden har et par voksne falt bort, mens det er tilkommet minst 4 nye voksne, og en del av guttene har blitt voksne. Jeg vil tro at det er snakk om inntil 20 (-30) voksne menn, hvis man tar med pasienter jeg ikke har fått oversikt over. Resultater fra nyfødt-screening for X-ALD i USA og Nederland taler for en langt høyere forekomst av genetisk og biokjemisk X-ALD enn det vi hittil har sett i form av pasienter diagnostisert med klinisk X-ALD. Økt bruk av genpaneler, og potensielt framtidig innføring av nyfødtscreening, vil kunne øke antallet menn med X-ALD-diagnose betraktelig – uten at man da vil kunne vite hvilke av disse som senere i livet vil utvikle kliniske symptomer. Det er minst like mange kvinner som menn med X-ALD i Norge, i vår survey fra 2011 fant vi 26 kvinner mot 13 gutter/menn (og alle kvinnene var voksne). Det er nå kjent at kvinner med X-ALD (heterozygote for *ABCD1*-mutasjonen) utvikler myelonevropati slik som menn, men senere i livet og mildere, og antakelig større andel som holder seg asymptomatiske. Dersom metoden skal rette seg mot å bremse utvikling av

	myelonevropati ved X-ALD, vil det prinsipielt være ønskelig å tilby den også til kvinner med X-ALD, men da mer krevende avveininger mht. nytte versus bivirkninger og ressursbruk, og større risiko for at man behandler pasienter som uansett ville forblitt asymptomatiske. Det er per i dag ikke kjent at cerebral demyelinisering forekommer hos kvinner med X-ALD, så dersom det er dette metoden skal forhindre, er det rasjonelt at den tilbys kun til menn, slik det angis i metodevarslet.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Innføring av forebyggende behandling for X-ALD vil kunne medføre mer systematisk og dermed forbedret oppfølging av pasientgruppen. Vi har drøftet med kolleger i Norden et samarbeid rundt pasientgruppen, inkl. forsøk på å opprette et (kvalitets-) register over pasienter i de nordiske land, evt. muligheter for forskningssamarbeid. P.t. foreligger imidlertid ingen finansiering eller rammevilkår for dette. Dersom metoden skal innføres i Norge, gitt evidensgrunnlaget i dag, bør det settes av ressurser til systematisk registrering og oppfølging for å fange opp real-life effekter av behandlingen.

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo universitetssykehus, Ullevål	Nevrologisk avdeling	Morten Andreas Horn, overlege, PhD

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_024

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden……..(dato)…… …. NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Nytt virkestoff mot sjelden tilstand, finansieringsansvar RHF-ene

Saksnummer 48-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_025 Melfalanflufenamid (Pepaxti) i kombinasjonsbehandling med deksametason til behandling av voksne med myelomatose som har mottatt minst to tidligere behandlingslinjer, og hvor sykdommen er refraktær overfor lenalidomid og forrige behandlingslinje (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metode omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske.
- Melfalanflufenamid er et alkylerende cytostatikum (sennepsgassderivat) som gir DNA-skader og hindrer celler fra fra å dele seg og vokse. Det er en sammensetning av melfalan, (som utgjør den aktive komponenten) og flufenamid (som bidrar til at legemidlet distribueres raskt inn i celler.)
- Myelomatose er en kreftform som først og fremst forekommer hos eldre. Sykdommen kjennetegnes av ukontrollert vekst av plasmaceller i beinmargen og overproduksjon av monoklonalt immunglobulin.
- Pasientgrunnlaget: I Norge elver i dag cirka 3 000 personer med diagnosen myelomatose, og i 2021 ble det diagnostisert 521 nye tilfeller.
- Det er identifisert en fase III-studie som er estimert å avsluttes i september 2024.
- Det er flere metoder (legemidler/legemiddelkombinasjoner) for behandling av myelomatose i Nye metoder. Det er også gitt oppdrag om en fullstendig metodevurdering av legemidler til behandling av relapserende, remitterende myelomatose (RRMM) ved Folkehelseinstituttet: Se ID2019_072.
- Det er gitt oppdrag om en metodevurdering av det samme virkestoffet for tilsvarende indikasjon, men i en seinere behandlingslinje: Se ID2021_145. Det foreligger p.t ikke noen metodevurdering til oppdraget.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill – se vedlegg.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Handlingsprogram Maligne Blodsykdommer. Ser behov for en hurtig metodevurdering.
Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.01.2022.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Melfalanflufenamid (Pepaxti), i kombinasjon med deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst to tidligere behandlingslinjer, og hvor sykdommen er refraktær overfor lenalidomid og forrige behandlingslinje

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01AA10

Virkestoffnavn:
Melfalanflufenamid

Handelsnavn: Pepaxti

Legemiddelform:
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Oncopeptides AB (1,2)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
Blod-, beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Legemiddelverkets nettsider.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose er en kreftform som først og fremst forekommer hos eldre. Median alder ved diagnosetidspunktet er 72 år, og færre enn 2 % er under 40 år ved diagnostisering. Sykdommen kjennetegnes av ukontrollert vekst av plasmaceller i beinmargen og overproduksjon av monoklonalt immunglobulin. Årsaken til sykdommen er ukjent. Symptomer kan variere etter hvor langt sykdommen har utviklet seg, og første fase av sykdommen er som regel symptomfri/-fattig. Etter hvert tilkommer symptomer som blodmangel (anemi), bein-/skjelettsmerter (ofte i nedre del av ryggen og i ribbein), hyperkalsemi, nyresvikt, økt forekomst av infeksjoner og senere generell beinmargssvikt. Sykdomsutviklingen er snikende med endeorganskade som inntrer over år (3,4).
Om lag 3 000 personer lever i Norge i dag med diagnosen myelomatose, og i 2021 ble det diagnostisert 521 nye tilfeller i Norge, hvorav 300 var menn og 221 var kvinner (4).

Dagens behandling

Myelomatose er i de fleste tilfeller uhelbredelig og hensikten med behandlingen er derfor å lindre symptomer, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Myelomatose er en diagnose det forskes mye på, og det finnes mange ulike typer behandling (5). Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje (handlingsprogram) for maligne blodsykdommer (oppdatert i 2021) (6).

Ved behandling av pasienter under 70 år tilbys høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) som førstelinjebehandling, med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette (f.eks. betydelig komorbiditet). I utvalgte tilfeller kan det være aktuelt å behandle med allogen stamcelletransplantasjon. Strålebehandling kan gis for kontroll av lokale problemer som smerter i bein/skjelett og når det er fare for brudd. Også kirurgisk behandling kan være aktuelt, f.eks. ved brudd, truende brudd og sammenfall i ryggsøylen. En rekke ulike kombinasjonsregimer av legemidler benyttes ved behandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose. Disse inkluderer alkylerende substanser (bendamustin, syklofosfamid), immundempende legemidler (lenalidomid, pomalidomid), kortikosteroider (deksametason, prednisolon), proteasomhemmere (bortezomib, iksazomib, karfilzomib), antistoffer (belantamabmafodotin, daratumumab, elotuzumab,) og HDAC-hemmere (panobinostat) (3,5,6).

Virkningsmekanisme	Melfalanflufenamid er et alkylerende cytostatikum (sennepsgassderivat). Det er sammensatt av melfalan, som utgjør den aktive komponenten, og flufenamid, som bidrar til at legemidlet distribueres raskt inn i celler hvor det bindes til og katalyseres av esteraser og peptidaser til den aktive metabolitten melfalan. Tverrbinding av DNA er involvert i antitumoraktiviteten til melfalanflufenamid, med påfølgende DNA-skade. Dermed hindres celledeling og vekst slik at cellene dør (hemmer proliferasjon og induserer apoptose av hematopoietiske tumorceller) (2).
Tidligere godkjent indikasjon	Pepaxti er indisert, i kombinasjon med deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst tre tidligere behandlingslinjer, hvor sykdommen er refraktær overfor minst én proteasomhemmer, ett immunmodulerende middel og ett anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon på eller etter siste behandling. For pasienter med tidligere autolog stamcelletransplantasjon bør tiden til progresjon være minst 3 år etter transplantasjon (2).
Mulig indikasjon	I kombinasjon med deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst to tidligere behandlingslinjer, og hvor sykdommen er refraktær overfor lenalidomid og siste behandlingslinje (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie. Den antatt viktigste studien for vurdering av metoden er vist i tabellen under. Dette er en randomisert (1:1), to-armet, åpen, fase III-studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) ≥18 år med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt 2-4 tidligere behandlinger (inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer), og som er refraktære til lenalidomid og siste behandlingslinje (n=495)	Melfalanflufenamid 40 mg i.v. (dag 1) + deksametason 40 mg peroralt (dag 1,8,15 og 22), i hver 28-dagers behandlingssyklus. Pasienter ≥75 år mottar en redusert dose deksametason (20 mg peroralt, dag 1, 8, 15 og 22 i hver behandlingssyklus).	Pomalidomid 4 mg peroralt daglig (dag 1-21) + deksametason 40 mg peroralt (dag 1,8,15 og 22), i hver 28-dagers behandlingssyklus. Pasienter ≥75 år mottar en redusert dose deksametason (20 mg peroralt, dag 1, 8, 15 og 22 i hver behandlingssyklus).	PFS (progresjonsfri overlevelse)	NCT03151811, OP-103 (OCEAN) Fase III	Estimert avsluttet september 2024. Publiserte resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Det er registrert en rekke legemidler/legemiddelkombinasjoner for behandling av myelomatose i NyeMetoder. - Samme metode er bestilt til vurdering for en tilsvarende indikasjon, men i en seinere behandlingslinje (se ID2021_145) - En fullstendig metodevurdering av legemidler til behandling av relapserende, remitterende myelomatose (RRMM) pågår ved Folkehelseinstituttet (FHI) (for status se NyeMetoder ID2019_072).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et internasjonalt metodevarsel om metoden (7).

4. Referanser

1) Oncopeptides AB: Innspillskjema til metodevarsel for legemidler. (Oppdatert 19.01.2023).
2) EMA: Pepaxti (melphalan flufenamide). EMEA/H/C/005681. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pepaxti-epar-production-information_no.pdf
3) Myelomatose. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (Oppdatert 01.09.2022). Tilgjengelig fra: https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/beinmargssykdom/myelomatose
4) Cancer i Norway 2021. Kreftregisteret. (Publisert 08.06.2022). Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2021/cin_report.pdf
5) Benmargskreft (myelomatose). Helsenorge.no. (Oppdatert 12.01.2021). Tilgjengelig fra: https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/
6) Maligne blodsykdommer – handlingsprogram. Nasjonal faglig retningslinje. Helsedirektoratet. (Oppdatert 23.12.2021). Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram
7) Melphalan flufenamide in combination with dexamethasone for treating adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 9140. Tilgjengelig fra: https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/melphalan-flufenamide-in-combination-with-dexamethasone-for-treating-adult-patients-with-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma/

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.02.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

HELSE SØR-ØST

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metodevarsel: ID2023_025: Melfalanflufenamid (Pepaxti), i kombinasjon med deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst to tidligere behandlingslinjer, og hvor sykdommen er refraktær overfor lenalidomid og forrige behandlingslinje	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling for pasientgruppen er pomalidomide/dex, og dette bør være komparator.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja, det er klinisk behov for metoden. Pasienter med myelomatose dør av sin sykdom når de har «brukt opp» de medikamentene som er tilgjengelige, og nye medikamenter kan forlenge livet til disse pasientene. Metoden vil bli brukt i tillegg til dagens behandling, ikke i stedet for. Metoden vil bli standard 4.linjebehandling for pasienter som ikke har fått transplantasjon (HMAS), eller ikke fikk progresjon i løpet av 36 måneder etter HMAS.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	4.linje-populasjonen som ikke har fått HMAS eller tilbakefall innen 36 måneder etter HMAS, er relativt liten. Jeg vil anta ikke mer enn 50 pasienter i året. Jeg vet indikasjonen det er søkt om er 3.linje, men dette vil komme etter 1.VRd, 2.DVd, 3.Kd.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	FHI-rapporten ble nevnt i metodevarslet. Melflufen er ikke undersøkt i FHI-rapporten, så det kommer ingen informasjon om melflufen derfra.

[Skriv her]

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS	Blodsykdommer	Fredrik Schjesvold (Leder Oslo myelomatosesenter)

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_025

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Handlingsprogram Maligne Blodsykdommer

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☒
Forenklet metodevurdering	☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Hege Wang **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.1.2022 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Indikasjonsutvidelse gir ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 049-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_026 Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) til behandling av inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ brystkreft hos voksne pasienter som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Virkestoffet er tidligere metodevurdert i Nye metoder til inoperabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft (mTNBC) som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom (ID2021_078).
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
- Sacituzumabgovitekan består av to deler, et monoklonalt antistoff som er bundet til et mindre krefthemmede legemiddel kalt SN-38.
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Det er identifisert en fase III-studie som er estimert avsluttet i oktober 2024.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: 1 innspill – se vedlegg.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (11.01.23) Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.6.2021. Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar

Statens legemiddelverk

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) til behandling av inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ brystkreft hos voksne pasienter som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01FX17

Virkestoffnavn: sacituzumabgovitekan

Handelsnavn: Trodelvy

Legemiddelform: pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: Gilead Sciences Ireland UC (3)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; brystkreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Legemiddelverkets nettsider.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den vanligste kreftformen hos norske kvinner, og i 2021 fikk 3 991 kvinner og 32 menn påvist brystkreft i Norge (4). Median alder ved diagnose er 62 år for begge kjønn. Mellom 5-10 % av brystkrefttilfeller skyldes arv. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere (spre seg), til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering (spredning til andre deler av kroppen). Primært inoperabel brystkreft omtales som lokalavansert brystkreft. Metastatisk kreft er kreft fra den opprinnelige svulsten som har spredt seg til andre deler av kroppen via blod og/eller lymfesystem. Overlevelse av brystkreft har blitt gradvis bedre, og 9 av 10 kvinner som rammes er i live 5 år etter diagnosen. Fem års relativ overlevelse er i perioden 2017-2021 totalt (alle stadier) 92,3 %. Overlevelsen for pasienter med fjernspredning (metastatisk brystkreft) er betydelig lavere, nemlig 36,6 %.

Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på uttrykk av hormonreseptorer (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). Dette predikerer prognose og valg av videre behandling (5).

Tall for USA beskriver at HR+ (positiv)/HER2- (negativ) brystkreft representerer 70 % av alle brystkreft subgrupper (6). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2022 (7). Ved metastatisk brystkreft kan behandlingen bestå av kirurgi, strålebehandling, medikamentell endokrin behandling (ved hormonsensitiv kreft) eller medikamentell cytostatika (7). Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig å forlenge overlevelsen. Behandlingsforløpet for den enkelte pasient avhenger av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og almenntilstand.

Tredjelinjebehandling ved HER2- sykdom bør vurderes nøye. Avhengig av hva som ble benyttet i andrelinje kan et av følgende være aktuelt:

- Capecitabine
- Vinorelbine
- Eribulin
- Gemcitabine (7).

Virkningsmekanisme	Sacituzumabgovitekan er et legemiddel som består av to deler, et monoklonalt antistoff som er bundet til et mindre krefthemmede legemiddel kalt SN-38. Når sacituzumabgovitekan er tatt opp i kroppen vil SN-38 aktiveres og hemme enzymet topoisomerase I. Ved å hemme dette enzymet kan legemiddelet stoppe kreftceller fra å formere seg og kreftcellene vil så dø (3).
Tidligere godkjent indikasjon	Trodelvy som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft (mTNBC) som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom (8).
Mulig indikasjon	Behandling av inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ brystkreft hos voksne pasienter som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom (9).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfalls-mål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥ 18 år) med HR+/HER- metastatisk brystkreft som tidligere har mottatt minst 2, men ikke mer enn 4, systemiske behandlinger for metastatisk sykdom (hvorav minst 1 endokrinbasert behandling) (n=543)	Sacituzumab-govitekan 10 mg/kg kroppsvekt, administrert som intravenøs infusjon én gang i uken på dag 1 og dag 8 i behandlingssykluser på 21 dager	Utprøvers valg av behandling, bestående av: Eribulin, intravenøst én gang i uken på dag 1 og dag 8 i behandlingssykluser på 21 dager *eller* Capecitabine, oralt to ganger daglig i to uker, etterfølgt av en uke pause i behandlingssykluser på 21 dager *eller* Gemcitabine, intravenøst én gang i uken på dag 1, 8 og dag 15 i behandlingssykluser på 28 dager *eller* Vinorelbine, intravenøst én gang i uken	Primært utfallsmål: Progresjonsfri overlevelse (PFS) Sekundære utfallsmål: Objektiv responsrate (ORR), totaloverlevelse (OS), responsvarighet (DOR), sikkerhet, livskvalitet, ++	NCT03901339 TROPiCS-02-studie Fase III	Estimert avsluttet oktober 2024. Foreløpige resultater: Rugo et. al

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2021_078 (metastatisk trippelnegativ brystkreft).
Metodevarsel	-Det foreligget minst et relevant internasjonalt metodevarsel for samme metode til samme indikasjon (9).

4. Referanser

1. Gilead. European Medicines Agency Validates Marketing Authorization Application For Trodelvy® (sacituzumab govitecan-hziy) For Pre-treated HR+/HER2- Metastatic Breast Cance 2023 [Available from: https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2023/1/european-medicines-agency-validates-marketing-authorization-application-for-trodelvy-sacituzumab-govitecanhziy-for-pretreated-hrher2-metastati.
2. Gilead. Press Release: U.S. FDA Accepts for Priority Review the Supplemental Biologics License Application for Gilead's Trodelvy® for Pre-Treated HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer 2022 [Available from: https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2022/10/us-fda-accepts-for-priority-review-the-supplemental-biologics-license-application-for-gileads-trodelvy-for-pretreated-hrher2-metastatic-breast.
3. European Medicines Agency. Trodelvy EPAR 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelvy.
4. Kreftregisteret. Brystkreft 2022 [Available from: https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/.
5. Helsedirektoratet. Brystkreft - handlingsprogram 2023 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram.
6. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, et al. TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. Future Oncol. 2020;16(12):705-15.
7. Helsedirektoratet. Brystkreft - handlingsprogram 2022 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/behandling-av-metastaserende-sykdom-livsforlengende-og-palliativ-behandling.
8. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale: Trodelvy 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_no.pdf.
9. NIHR Innovation Observatory. Sacituzumab govitecan for treating HR+/HER2- negative metastatic breast cancer 2021 [Available from: https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/sacituzumab-govitecan-for-treating-hr-her2-negative-metastatic-breast-cancer/.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.02.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

HELSE SØR-ØST

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metodevarsel: ID2023_026 Sacituzumabgovitekan (Trodelvy) til behandling av inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ brystkreft hos voksne pasienter som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling for denne gruppen (triple-negative) er ikke mye: 1. PD-L1 antistoffet (atezolizumab) + nab-paclitaxel (for noen få utvalgte som er PD-L1 pos.); 2. |2. Talazoparib (for BRCA1/2 muterte) 3. |3. For de fleste: fremdeles cellegift: EC-90, taxaner, capecitabine, eribulin etc.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Klinisk behov? absolutt! Vi har nesten ingen behandling som virker for denne gruppen...
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Pasientpopulasjon: TNBC-pasienter med metastatisk brystkreft (helst i alle linjer) eller etter progress etter 1 linje;
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Akershus Universitetssykehus	Brystonkologi	Jürgen Geisler, overlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_026

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (11.01.23)

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☒
Forenklet metodevurdering	☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken **E-post: borghild.svorken@helsedir.no** **Tlf.: 98822164**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.6.2021 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Indikasjonsutvidelse, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 050-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_ 027 Sparsentan til behandling av primær immunglobulin A (IgA)-nefropati (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA. Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Tablett.
- Sparsentan blokkerer reseptorene til to hormoner som kalles endotelin og angiotensin II, som er involvert i regulering av blodtrykk og nyrefunksjon.
- Immunglobulin A (IgA)-nefropati er den vanligste formen for primær glomerulonefritt.
- Det mangler gode tall på forekomsten av IgA-nefropati. Det er estimert at 4 av 10 000 har tilstanden i Europa, noe som tilsier ca. 2000 pasienter i Norge. I 2020 ble det registrert 107 biopsier som viste IgA-nefropati i Norsk nyreregister. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Det er identifisert en fase III-studie som er estimert avsluttet i august 2023.
- Det er gitt oppdrag om metodevurdering for et annet virkestoff til samme indikasjon: ID2021_144 (Budesonid).
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering. Metoden kan være egnet for FINOSE.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: 2 innspill – se vedlegg.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer/handlingsprogram påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.3.2023. Nytt virkestoff mot sjelden sykdom.

Statens legemiddelverk

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Sparsentan til behandling av primær immunglobulin A (IgA)-nefropati

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: V03

Virkestoffnavn: sparsentan

Handelsnavn: N/A

Legemiddelform: tablett

MT-søker/innehaver:
Vifor France (1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Nyre og urinveier

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☒ Kan være egnet for FINOSE
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Legemiddelverkets nettsider.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Immunglobulin A (IgA)-nefropati er den vanligste formen for primær glomerulonefritt. Sykdommen debuterer vanligvis i ung voksen alder og rammer oftere menn enn kvinner. Sykdomsutviklingen innebærer antistoffer mot IgA-molekyler med defekt glykosylering, og dannelse av immunkomplekser som forårsaker skade i nyrene. Nyrebiopsi er sentralt ved diagnostikk og vurdering av prognose. Sykdommen kan ha svært ulikt forløp, men noen pasienter opplever gradvis forverring av nyrefunksjonen med utvikling nyresvikt og behov for dialysebehandling eller nyretransplantasjon. Rundt 30 % av pasientene når terminal nyresvikt i løpet av 20 år (2).

Det mangler gode data om forekomst av IgA-nefropati. Det er estimert at 4 av 10 000 personer i Europa har primær IgA-nefropati (3), som tilsier rundt 2 000 pasienter i Norge. Norsk nyreregister, som registrerer biopsisvar fra nyrebiopsier, registrerte 107 biopsier som viste IgA-nefropati i løpet av 2020 (2). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det finnes ikke noen spesifikk sykdomsrettet behandling i dag utenom støtteterapi. Legemidler som hemmer renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) gis for å senke blodtrykket og redusere proteinuri som kan bremse sykdomsutviklingen (ACE-hemmere og angiotensinreseptorblokkere). Immunsuppressive legemidler inkludert glukokortikoider kan være aktuelt (2).

Virkningsmekanisme	Sparsentan blokkerer reseptorene til to hormoner som kalles endotelin og angiotensin II, som er involvert i regulering av blodtrykk og nyrefunksjon. Blokkade av angiotensinreseptor reduserer blodtrykk og øker reabsorpsjon av vann i nyrene og øker urinproduksjon. Endotelin antas å være involvert i utvikling av primær IgA-nefropati, slik at man ved å hemme virkningen av endotelin muligens kan redusere nyreskade (3).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Behandling av primær immunglobulin A (IgA)-nefropati (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (≥ 18 år) med primær IgA-nefropati med proteinuri ≥ 1 g/dag som behandles med ACE-hemmer eller angiotensinreseptorblokker (estimert n = 380)	Sparsentan	Irbesartan	Primært utfallsmål: Endring i UP/C (Protein/kreatinin ratio i urin) etter 36 uker Sekundære utfallsmål: Endring i eGFR (estimert glomerulær filtrasjons rate) etter 52, 104 og 110 uker	NCT03762850 PROTECT Randomisert, dobbeltblindet fase III-studie	Estimeres avsluttet i august 2023.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Andre metoder er bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2021_144 (budesonid).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

1. European Medicines Agency. Agenda til CHMP-møte desember 2022. Lest 9. januar 2023. Tilgjengelig fra: Draft CHMP Agenda 12-15 December 2022 (europa.eu)
2. Haaskjold, Y. L. og Knoop, T. IgA-nefropati. Tidsskr Nor Legeforen. 2022 Nov 7;142(16). Tilgjengelig fra: IgA-nefropati | Tidsskrift for Den norske legeforening (tidsskriftet.no)
3. European Medicines Agency. EU/3/20/2345: Orphan designation for the treatment of primary IgA nephropathy. Lest 10. januar 2023. Tilgjengelig fra: EU/3/20/2345 | European Medicines Agency (europa.eu)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.02.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023-027 Tittel Sparsentan til behandling av primær immunglobulin A (IgA)-nefropati	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Finnes ikke etablert spesifikk sykdomsrettet behandling i dag. Støtteterapi med RAAS-blokkade er hjørnesteinsbehandling per i dag.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Metoden har vist svært lovende resultater i preliminære studier head to head med overnevnte støttebehandling Det kan være aktuelt å benytte metoden alene, men fortrinnsvis med overnevnte støttebehandling
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Metoden vil være aktuell for en stor andel av den norske populasjonen Særlig hos dem som ikke har maksimal effekt eller tåler RAAS-blokkade
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Dette er en svært spennende metode med lite rapporterte bivirkninger som kan gi svært nyttig tilleggseffekt av allerede etablert støttebehandling

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssykehus	Medisinsk klinikk	Thomas Knoop, overlege PhD Seksjon for nyresykdommer

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023_027 Sparsentan til behandling av primær immunglobulin A (IgA)-nefropati.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	RAS-blokade med optimal BT-kontroll SGLT-2 hemmer Høydose steroidbehandling for pas. som ikke responderer på ovennevnte tiltak og har fortsatt urin PKR > 100
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja, det er plass for metoden. Denne behandlingen vil sannsynligvis komme i tillegg til dagens behandling. Reduksjon av proteinuri har vist seg å kunne forsinke utvikling av nyresvikt.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Usikker. Man antar at det er rundt 2000 pasienter med IgAN i Norge. Mange av de har imidlertid fredelig sykdom
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Medisinen har vist bedre effekt på proteinuri enn AT2-blokker i en randomisert studie. Det mangler data om effekten på langt sikt. Pris på medisinen ?

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Nei

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haugesund sjukehus	Nyremedisinsk post	Goran Kovacevic,overlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_027

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐
Hurtig metodevurdering ☐
Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.3.2023 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Nytt virkestoff mot sjelden sykdom

Saksnummer 051-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_029 Pegzilarginase til behandling av ARG1-mangel (arginasemangel) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske, oppløsning.
- Virkningsmekanisme: ny, rekombinant ARG1 enzymerstatningsterapi.
- Ureasyklusdefekter er en gruppe sjeldne, arvelige stoffskiftesykdommer (metabolske sykdommer) og omfatter seks sykdommer med feil i ulike enzymer i ureasyklus. ARG1-mangel (arginasemangel) er en av disse og fører til høyt ammoniakknivå og høye nivåer av aminosyren arginin i blodet. Hvis man ikke får rett diagnose eller behandling kan en metabolsk krise med høyt ammoniakknivå utvikle seg til bevisstløshet, kramper og koma, og eventuelt død.
- Det anslås av 1 av 35.000 personer har en ureasyklusdefektsykdom. Det betyr at det i Norge blir født et eller to barn årlig med en av disse seks sykdommene.
- Dagens behandling består av ammoniakksenkende medikamenter og proteinredusert diett.
- Identifisert to kliniske studier; en fase III studie som er estimert avsluttet februar 2025 og en fase I/II studie hvor resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra firma (hele innspillet er vedlagt):

- Firma som gir innspill er MT-innehaver av legemidlet.
- Så vidt de vet finnes det per i dag ingen pasienter diagnostisert med arginasemangel i Norge.
- Den estimerte forekomsten av ARG1-D er 1:950 000 levendefødte og representerer 2-3 % av alle UCD-er.
- Forventet MT Q4 2023.
- Innspillet beskriver ellers bl.a. symptomer ved start av sykdom og alvorligheten av sykdommen samt tap av ferdigheter. Se innspill for utdypende informasjon.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:
Helse Vest RHF: Et innspill - vedlagt.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff som plasseres hos RHF-ene fra 01.03.2023.

Statens legemiddelverk

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Pegzilarginase til behandling av ARG1-mangel (arginasemangel)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: A16AB

Virkestoffnavn: pegzilarginase

Handelsnavn: N/A

Legemiddelform: injeksjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: Immedica Pharma AB (1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Endokrine sykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☐ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet
Kommentar:

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Legemiddelverkets nettsider.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ureasyklusdefekter er en gruppe sjeldne, arvelige stoffskiftesykdommer (metabolske sykdommer). Ureasyklusen sin hovedoppgave er å omdanne giftig ammoniakk fra protein i kosten til urea, som kroppen kvitter seg med gjennom urinen. Ureasyklusdefekter omfatter seks sykdommer med feil i ulike enzymer i ureasyklus, hvorav ARG1 (arginase 1)-mangel er èn. ARG1 er et enzym i ureasyklus, og mangel på dette enzymet fører til høyt ammoniakknivå og høye nivåer av aminosyren arginin i blodet. Ammoniakk er svært giftig for hjernen. Hvis man ikke får rett diagnose og behandling raskt, kan en metabolsk krise med høyt ammoniakknivå utvikle seg til bevisstløshet, kramper og koma, og eventuelt død (metabolsk krise). Arginasemangel kan ofte medføre hjerneskader som utviklingshemming, epilepsi og motoriske vansker (2 - 4).

Sykdommer med feil i ureasyklus er svært sjeldne. Det anslås at én av 35 000 personer har en ureasyklusdefektsykdom. Det betyr at det i Norge i gjennomsnitt blir født et eller to barn årlig med en av disse seks sykdommene (2).

Dagens behandling

Hovedmålene i behandlingen av arginasemangel er å senke argininnivået og forebygging av opphopning av ammoniakk i blodet. Dette gjøres med legemidler (ammoniakksenkende medikamenter) og proteinredusert diett (2).

Virkningsmekanisme	Pegzilarginase er en ny, rekombinant ARG1 enzymerstatningsterapi.
Tidligere godkjent indikasjon	N/A
Mulig indikasjon	Pegzilarginase til behandling av hyperargininemi (arginasemangel) (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter fra 2 år og eldre med ARG1-mangel n = 32	Pegzilarginase + dagens behandling i 24 uker Etter 24 uker kunne pasientene fortsette i åpen forlengelsesstudie	Placebo + dagens behandling i 24 uker Etter 24 uker kunne pasientene starte med pegzilarginase	Primært utfallsmål: endring i arginin i plasma fra baseline (ved 24 uker) Sekundære utfallsmål: mobilitetsvurderinger, sikkerhet, ++	NCT03921541 PEACE CAEB1102-300A Fase 3	Estimeres avsluttet februar 2025.
Pasienter fra 2 år og eldre med ARG1-mangel n = 16	Pegzilarginase	Ingen	Primært utfallsmål: antall pasienter med bivirkninger Sekundære utfallsmål: antall pasienter med nedgang i plasma arginin-konsentrasjon, ++	NCT02488044 CAEB1102-101A Fase 1/2	Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (5).

4. Referanser

(1) Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 12-15 December 2022, European Medicines Agency. [oppdatert 12. desember 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-12-15-december-2022_en.pdf
(2) Ureasyklusdefekt, Oslo universitetssykehus. [oppdatert februar 2021]. Tilgjengelig fra: https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/Senter-for-sjeldne-diagnoser/Documents/Diagnosebrosjyrer/Ureasyklusdefekt_21.pdf
(3) Arginase, Store norske leksikon. [oppdatert 15. juni 2022]. Tilgjengelig fra: https://snl.no/arginase
(4) Arginase-1 Deficiency, National Organization for Rare Disorders (NORD). [lest 06. januar 2023]. Tilgjengelig fra: https://rarediseases.org/rare-diseases/arginase-deficiency/
(5) Pegzilarginase for Arginase-1 deficiency, NIHR Innovation Observatory. [oppdatert 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/pegzilarginase-for-arginase-1-deficiency/

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.02.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: **Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending**.**

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID 2023_029
Metodens tittel:	Pegzilarginase til behandling av ARG1-mangel (arginasemangel)

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Martin Ramström
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Immedica Pharma AB
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	martin.ramstrom@immedica.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag Arginase 1 Deficiency (ARG1-D), also referred to as hyperargininaemia, is a rare, debilitating, progressive, inherited, metabolic disease characterized by persistent elevation of arginine and its metabolites, which leads to significant morbidity and early mortality. ARG1-D is a Urea Cycle Disorder (UCD). Although ARG1-D has overlapping features with other UCDs, it has distinct characteristics and manifestations – severe hyperammonaemia is rare and spasticity is common. Classically, UCDs present in the neonatal period (birth to 1 month), whereas with ARG1-D, patients appear healthy during the first months of life. Median age at first manifestation is around 2 years of age. The estimated incidence of ARG1-D is 1:950,000 live births and represents 2-3% of all UCDs.

Patients often present with normal neurodevelopment during their first year of life, which is followed by a gradual developmental regression. The clinical presentation can include progressive spastic diplegia, neurocognitive impairment, and developmental delay as well as seizures. The lower limb spasticity in early childhood impairs mobility and balance, leading to difficulties in walking and climbing stairs. School performance and educational achievement is markedly impacted by the developmental delay and the ensuing intellectual impairment. Spasticity is a key feature of patients with ARG1-D. Manifestations of ARG1-D include spastic diplegia. Frequent manifestations of spastic diplegia include tiptoe gait, and lower and upper limb spasticity, and patients with ARG1-D may be unable to walk independently.

Developmental delays are the earliest observed manifestations (mean age 2.7 years), followed by intellectual disabilities (mean age 3.6 years), seizures (mean age 4.6 years), and motor deficits (mean age 4.8 years). First symptoms of ARG1-D are often neurologically based and consist of clumsiness, tripping, falling, and diminished growth. Spasticity starts manifesting between 1 and 5 years of age and progresses during childhood

If untreated, ARG1-D usually progresses to severe spasticity with complete loss of ambulation, complete loss of bowel and bladder control, and severe intellectual disability. Patients with ARG1-D may die early. In a literature review study, including 157 patient cases, 16 patients were reported as deceased with a median age 5.7 years.

To our knowlede, no patient is currently diagnosed with ARG1-D in Norway.

Dagens behandling i norsk klinisk praksis (komparator/komparatorer)

Current management of ARG1-D aims to lower arginine levels to below 200 µmol/l (with normal range being 40 to 115 µM), and includes severe dietary protein restriction, Essential Amino Acids (EAA) and nitrogen scavengers (to reduce the risk of or treat hyperammonemia). However, even with strict dietary restrictions, reducing and maintaining plasma arginine levels below treatment recommendations is rarely successfully achieved due to difficulty with adherence as well as its failure to address endogenous arginine production.

Loargys is intended for chronic management and should be administered by intravenous infusion or subcutaneous injection in conjunction with individualized disease management such as dietary protein restriction, amino acid supplements and pharmacological treatment, including nitrogen scavengers.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det ~~å~~ er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: No
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:
Hvor er eventuelt metoden i bruk:

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet:
For patients with arginase 1 deficiency (ARG1-D), also known as hyperargininemia

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet:
Se punkt 3.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICO)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

- Plasma arginine level
- Motor function
- Cognitive function
- Patient and caregiver QoL
- Costs of caregiving and different kind of support
- Indirect costs (patient and caregiver/parents)

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)
Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: Expected EC decision (MT i EU): Q4 2023

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).
Beskriv kortfattet: This information is provided by: Martin Ramström General Manager Nordic / Baltic Immedica Pharma AB Stockholm, Sweden martin.ramstrom@immedica.com

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023_029 Pegzilarginase til behandling av ARG1-mangel (arginasemangel).	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Dagens behandling, generelt for uraesykludefekter, er kostbehandling (proteinredusert kosthold og hyppige måltider, unngå langvarig faste) som kan kombineres med ammoniakksenkende medikamenter (Carbaglu m.fl.) Denne nye metoden representerer et nytt behandlingsprinsipp, med enzymerstatnings-behandling.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er behov for en ny metode, da konvensjonell behandling ikke alltid fører til målet, dette kan være vanskelig å få under god klinisk kontroll, noe som gir nevrologiske utfall (spastisitet, forsinket utvikling, kramper mm) Metoden kan komme til å erstatte dagens behandling, resultater fra den første artikkelen tilsier at mange pasienter vil kunne respondere bedre på denne metoden sammenlignet med nåværende behandling.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Dette er en svært sjelden sykom, forekomst er kun rundt 1:35.000 for ureasyklusdefektene samlet, dvs. det fødes 1-2 nye hvert år i Norge.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssykehus	Barne og Ungdomsklinikken	**Maria Vollsæter,** Klinikkdirektør

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_029

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☐
Forenklet metodevurdering	☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.3.2023 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Nytt virkestoff, sjelden tilstand

Saksnummer 052-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_030 Masitinib i kombinasjon med riluzol til behandling av voksne med amyotrofisk lateralsklerose (ALS) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Kjent virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: tablett.
- Masitinib er en tyrosinkinasehemmer og antas å kunne forsinke forverring av symptomer hos pasientene.
- Amyotrofisk lateralsklerose (ALS) er en sykdom som fører til muskelsvinn. ALS er en sykdom som i dag ikke kan helbredes og sykdommen blir verre over tid. Sykdomsforløpet og hvor fort den forverres varierer mye fra pasient til pasient. De fleste lever tre til fem år etter at diagnosen er stilt, men 10-20 prosent lever i minst ti år.
- Gjennomsnittsalder ved sykdomsdebut er ca. 55 år. Det oppstår ca. 3 tilfeller pr 100.000 innbygger hvert år. I Norge er det 300-400 pasienter med diagnosen ALS til enhver tid.
- Dagens behandling: Legemidlet riluzol har en moderat, bremsende effekt. Ellers tilbys lindrende behandling.
- Identifisert to kliniske studier. En fase III studie som er estimert ferdig desember 2023 og en fase II/III studie hvor resultater foreligger.
- Virkestoffet har tidligere vært bestilt til metodevurdering for mastocytose (ID2016_088) og ALS (ID2018_036), men MT ble ikke gitt / trukket slik at oppdragene ble avbestilt. Andre metoder er bestilt til liknende indikasjon f.eks. ID2022_095 Riluzol (innført) og ID2022_109 Natriumfenylbutyrat / ursodoksikoltaurin (bestilt metodevurdering).
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:
Helse Vest RHF: Et innspill - vedlagt.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringen er plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Statens legemiddelverk

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Masitinib kombinert med riluzol til behandling av voksne pasienter med amyotrofisk lateralsklerose (ALS)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et kjent virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). Masitinib er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01

Virkestoffnavn: masitinib

Handelsnavn:

Legemiddelform: Tablett

MT-søker: AB Science (1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Nevrologi

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Legemiddelverkets nettsider.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Amyotrofisk lateralsklerose (ALS) er en sykdom som fører til muskelsvinn fordi nervecellene som sender signaler fra hjernen til musklene blir ødelagt. Dette fører til at musklene som mister sin nerveforsyning blir gradvis svakere og tynnere. De første symptomene kan være svekkelse i en arm, et ben eller utydelig tale. Derfra vil symptomene forverres, og pasienter med ALS vil etter hvert få problemer med å gå og det kan bli vanskelig å bruke armene. Musklene i svelget kan lammes, som fører til vansker med å svelge mat og drikke (4). ALS er en sykdom som i dag ikke kan helbredes og sykdommen blir verre over tid. Sykdomsforløpet og hvor fort den forverres varierer mye fra pasient til pasient. De fleste lever tre til fem år etter at diagnosen er stilt, men 10-20 prosent lever i minst ti år (5).

Gjennomsnittsalder ved sykdomsdebut er ca. 55 år, og sykdommen rammer oftere menn enn kvinner. Det oppstår ca. 3 tilfeller pr 100 000 innbygger hvert år, og i Norge er det ca. 300-400 pasienter med diagnose ALS til enhver tid (5).

Dagens behandling

Det finnes ingen behandling som kan stanse eller snu sykdomsutviklingen ved ALS. Legemidlet riluzol har en moderat, bremsende effekt. Lindrende behandling tilbys mot plager som spastisitet, muskelskjelettsmerter (hos opptil 70 prosent), pustevansker, slim i luftveiene og angst (5).

Virkningsmekanisme	Masitinib er en tyrosinkinasehemmer (TKI) som antas å virke ved å redusere aktiviteten til mikroglia og mastceller, som spiller en viktig rolle i inflammasjon og nerveskade hos pasienter med ALS. Ved å redusere deres aktivitet, antas masitinib å kunne forsinke forverring av symptomer hos pasientene. (3, 4)
Mulig indikasjon	Masitinib kombinert med riluzol til behandling av voksne pasienter med amyotrofisk lateralsklerose (ALS) (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med familiær eller sporadisk ALS behandlet med stabil dose riluzol (100 mg daglig) i minst 12 uker n = 495	1. 3 mg/kg masitinib to ganger daglig, opptitrert til 4,5 mg/kg etter 4 uker 2. 3 mg/kg masitinib to ganger daglig, opptitrert til 4,5 mg/kg etter 4 uker etterfulgt av en opptitrering til 6 mg/kg etter 4 uker Begge kombinert med 50 mg riluzol to ganger daglig	Placebo kombinert med med 50 mg riluzol to ganger daglig	Endring i Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) etter 48 uker	NCT03127267 Fase 3	Desember 2023
Voksne pasienter med familiær eller sporadisk ALS behandlet med stabil dose riluzol (100 mg daglig) i minst 30 dager n = 394	1. 3 mg/kg/dag masitinib + riluzol 2. 4,5 mg/kg/dag masitinib + riluzol	Placebo + riluzol	Endring i Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) etter 48 uker	NCT02588677 Fase 2/3	Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	Masitinib er tidligere bestilt til vurdering, men siden MT-søknadene for indikasjonene ble trukket, og følgelig avbestilt: se NyeMetoder ID2016_088 (mastocytose) og ID2018_036 (ALS). Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2017_089, ID2018_122, ID2022_095 og ID2022_109.
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (3).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Draft agenda for the meeting on 12-15 December 2022. The European Medicines Agency (EMA). EMA/CHMP/869948/2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-12-15-december-2022_en.pdf
2. EU/3/16/1722: Orphan designation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. EMA. [Publisert: 29. August 2016]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161722
3. Masitinib with Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis. NIHR. [Hentet 9. Januar 2023]. Tilgjengelig fra: https://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2022/05/22761-TSID_10728-Masitinib-with-Riluzole-for-Amyotrophic-Lateral-Sclerosis-V1.0-MAY2022-NON-CONF.pdf
4. Amyotrofisk lateral sklerose (ALS). Helsenorge.no. [Oppdatert: 11. januar 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/als/
5. Amyotrofisk lateralsklerose (ALS): Norsk helseinformatikk. [sist oppdatert: 21. desember 2021]. tilgjengelig fra: https://nhi.no/sykdommer/hjernenervesystem/ulike-sykdommer/amyotrofisk-lateralsklerose-als/

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.02.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_*030 Masitinib i kombinasjon med riluzol til behandling av voksne med amyotrofisk lateralsklerose (ALS)*	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Riluzole 50mg x 2 er eneste aktuelle behandling. Den har en svak forsinkende effekt (gjennomsnitt 3 mnd forlenget overlevelse)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er behov for bedre behandling for ALS
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Ca 120 nye pasienter per år. Gjennomsnittlig levetid 2,5 år
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssykehus	Nevrologi	Ole-Bjørn Tysnes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_030

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☐
Forenklet metodevurdering	☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Ny indikasjon på sjelden tilstand

Saksnummer 053-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_031 Rezafungin til behandling av invasiv candidiasis (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Pulver til infusjonsvæske.
- Candidainfeksjon eller candidiasis er soppinfeksjon forårsaket av gjærsoppen Candida. Ved invasiv candidiasis har infeksjonen gått gjennom slimhinner og hud og invadert underliggende vev. Oppstår hovedsakelig hos personer med nedsatt immunforsvar. Symptomer på infeksjonen er feber og redusert allmenntilstand, og spredning av infeksjonen kan føre til organskade og sepsis, og kan derfor være livstruende.
- Dagens behandling: førstevalg er intravenøs behandling av echinokandiner med unntak av ved infeksjon i sentralnervesystemet. Kan skifte til peroral behandling med flukonazol og vorikonazol dersom klinisk tilstand tillater det og soppen er følsom for legemidlet.
- Identifisert to kliniske studier. En fase II studie og en fase III hvor begge er avsluttet og hvor resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra firma (hele innspillet vedlagt):

- Innspillet handler om pasientpopulasjonen og hva som er dagens behandling i dag. Se innspillet for mer informasjon.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

Helse Vest RHF: Et innspill - vedlagt.

Helse Nord RHF: Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Nasjonal faglige retningslinje for antibiotika bruk i sykehus kan bli påvirket. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar hos RHF-ene.

Statens legemiddelverk

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Rezafungin til behandling av invasiv candidiasis

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: J02AX

Virkestoffnavn:
rezafungin

Handelsnavn:

Legemiddelform:
pulver til infusjonsvæske

MT-søker/innehaver:
Mundipharma GmbH (2)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Infeksjonssykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☐ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Legemiddelverkets nettsider.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Candidainfeksjon eller candidiasis er soppinfeksjon forårsaket av gjærsoppen Candida. Ved invasiv candidiasis har infeksjonen gått gjennom slimhinner eller hud og invadert underliggende vev. Symptomer på infeksjonen er feber og redusert allmenntilstand. Spredning av infeksjon kan føre til organskade og sepsis og kan derfor være livstruende. Candidasopp er en del av menneskets normalflora og smitter derfor normalt ikke fra person til person. Invasiv candidiasis oppstår hovedsakelig hos personer med nedsatt immunforsvar. Tilstanden er sjelden, men insidensen har økt de siste 20-30 årene i alle vestlige land. Dette skyldes først og fremst en økning i personer med svekket immunforsvar pga. nye behandlingsformer som cytostatika og immundempende legemidler, samt høyere alder. Candidemi, når candida er påvist i blod, var meldingspliktig i MSIS fram til 1991, og de siste årene før meldingsplikten opphørte ble det meldt 20-30 tilfeller årlig. (3, 4)

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

Dagens behandling Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika i sykehus gir føringer for behandling av alvorlige infeksjonssykdommer, og omtaler behandling avhengig av hvilken sopp som har forårsaket infeksjonen. (5) Behandlingen bør ikke starte før diagnosen er klar (soppen er identifisert), men sen oppstart gir dårligere prognose. Førstevalg ved invasiv candidiasis er intravenøs behandling med echinokandiner (anidulafungin, kaspofungin og mikafungin) med unntak av ved infeksjon i sentralnervesystemet. Dersom klinisk tilstand tillater det og soppen er følsom for legemidlet, kan man skifte til peroral behandling med flukonazol eller vorikonazol. (5) Rezafungin er et derivat av anidulafungin med lengre halveringstid som gir mulighet for dosering en gang per uke, i motsetning til de overnevnte echinokandiner som må administreres daglig (6).	
Virkningsmekanisme	Rezafungin hemmer syntesen av beta-glukan, en essensiell komponent i celleveggen hos mange sopper. Hemming av dannelse av celleveggen fører til osmotisk ustabilitet og celledød. (6)
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Behandling av invasiv candidiasis. (2)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	**Intervensjon**	**Kontrollgruppe**	**Hovedutfallsmål**	**Studienummer, fase**	**Tidsperspektiv resultater**
Personer > 18 år med systemiske symptomer som skyldes candidiasis inkludert candidemi og har testet positivt for infeksjonen senest 96 timer før randomiseringen n = 207	Arm 1: Rezafungin intravenøst Dag 1: 400 mg Dag 8: 400 mg Dag 22: Evt. 400 mg Arm 2: Rezafungin intravenøst Dag 1: 400 mg Dag 8: 200 mg Dag 22: Evt. 200 mg	Placebo eller kaspofungin 70 mg gitt intravenøst på dag 1 etterfulgt av 50 mg daglig i opptil 28 dager. Evt. bytte til flukonazol peroralt etter 3 dager (800 mg på dag 1, deretter 2000 mg daglig)	- Insidens til behandlings-relaterte bivirkninger - Antall pasienter uten systematiske symptomer som kan skyldes candidiasis inkludert candidemi	NCT02734862 STRIVE fase II	Avsluttet Resultater foreligger
Personer > 18 år som har systemiske symptomer som skyldes candidiasis inkludert candidemi og har testet positivt for infeksjonen senest 96 timer før randomiseringen n = 199	Rezafungin 400 mg gitt intravenøst i uke 1, etterfulgt av 200 mg per uke	Placebo eller kaspofungin 70 mg gitt intravenøst på dag 1, etterfulgt av 50 mg daglig i opptil 28 dager. Evt. bytte til flukonazol peroralt etter 3 dager	- Totaldødelighet	NCT03667690 ReSTORE Fase III	Avsluttet Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt.

Metodevurdering	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (6).

4. Referanser

1. US Food and Drug Administration (FDA). January 24, 2023: Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Announcement [lest 12.01.2023] Tilgjengelig fra: https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/january-24-2023-antimicrobial-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-01242023
2. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP); Draft agenda for the meeting on 12-15 December 2022 [lest 12.01.2023] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-12-15-december-2022_en.pdf
3. Norsk legemiddelhåndbok. T1.20 Invasive soppinfeksjoner [Internett]. Oslo: Forening for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; [publisert 05.07.2022; hentet 13.01.2022] Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T1.20/Invasive_soppinfeksjoner
4. Folkehelseinstituttet. Candidiasis - veileder for helsepersonell [oppdatert 20.06.2022; hentet 13.01.2023] Tilgjengelig fra: https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/candidiasis---veileder-for-helseper/
5. Helsedirektoratet. Antibiotika i sykehus. 17. Soppinfeksjoner, invasive: Candidiasis inkludert candidemi [oppdatert 23.06.2022; hentet 13.01.2023] Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/soppinfeksjoner-invasive#candidiasis-inkludert-candidemi
6. NIHR. Rezafungin for previously untreated invasive candidiasis [lest 12.01.2023] Tilgjengelig fra: https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/rezafungin-for-previously-untreated-invasive-candidiasis/

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.02.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: **Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle.** Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☐

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2023_031
Metodens tittel:	Rezafungin til behandling av invasiv candidiasis.

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Philip Ball (Patient Value and Access Director)
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Napp Pharmaceuticals Limited
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Phil.ball@napp.co.uk

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Submission of further information by manufacturer.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: N/A
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: N/A
Hvor er eventuelt metoden i bruk: N/A

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet: Many different patients can become ill with invasive candidiasis or candidaemia. Invasive candidiasis occurs increasingly frequently in the Intensive Care setting, and among older patients with immunosuppressive conditions or undertaking immunosuppressive treatment. Typical patients may be post-surgery, or patients undergoing treatment for blood cancers or solid tumours.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet:

Based on international clinical guidelines; standard of Care treatment for the majority of patients with invasive candidiasis / candidaemia is treatment with an echinocandin or azole antifungal, delivered as a daily intraveous infusion.

In Norway, first-line treatment of invasive candidiasis is typically with one of the existing members of the echinocandin class: caspofungin or anidulafungin. In some circumstances, drugs from the "Azole" class will be used, or Amphotericin B, however the most relevant compartors for Norway will be the echinocandins caspofungin and anidulafungin.

Caspofungin was also the comparator used in the Phase II & III trials of rezafungin. It is therefore anticipated that caspofungin will also be the primary comparator for cost-effectiveness /cost-utility analyses.

Current treatment with echinocandins requires daily intravenous infusions for a minimum of 14 days, and completing the full treatment course specified in the product licence for caspofugnin or anidulafungin may lead to patients needing to staying in hospital for a number of additional days to complete their treatment.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICO)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:
N/A

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking
Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt: Not relevant

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)
Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: N/A

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).
Beskriv kortfattet: N/A

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023_031 Rezafungin til behandling av invasiv candidiasis	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Echinocandiner i.v. med daglig dosering er førstevalg ved invasiv candidiasis i dag og vil være komparator. Flukonazol kun anbefalt til stabile pasienter grunnet fungistatisk og ikke fungicid effekt.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Rezafunguin er et anidulafungin-derivat som kan doseres 1 gang per uke istedenfor 1 gang pr. dag. Ved flukonazol-sensitiv candida vil flukonazol oral fortsatt kunne brukes i vedlikeholdsfasen. Ved flukonazol-resistent candida vil rezafungin foretrekkes da pasientene potensielt kan være hjemme i store deler av behandlingsperioden.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Stadig økende pasientpopulasjon; eldre og mer multisyke på intensivenheter og under pågående kjemoterapi.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssykehus	Medisinsk klinikk	Stina Jordal, overlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_031

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonal Faglig retningslinje for AB i sykehus

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☒
Forenklet metodevurdering	☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Legemiddelet kan gis 1 gang ukentlig istedenfor 1 gang daglig, kan bidra til færre sykehusdøgn.

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Hege Wang **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden……..(dato)…… …. NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Nytt virkestoff mot infeksjon, sjelden tilstand og til parenteral bruk, finansieringsansvar RHF-en

Saksnummer 54-23 Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_035 Kvizartinib til behandling av FLT3-ITD-positiv akutt myelogen leukemi (AML) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Metoden er tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Tablett.
- Kvizartinib er en tyrosinkinasehemmer. Hos pasienter med mutasjoner i FLT3, er aktiviteten til FLT3 dysregulert. Blokkering av aktiviteten fører til hemming av FLT3-avhengig cellevekst.
- Akutt myelogen leukemi er blodkreftsykdom.
- Pasientgrunnlaget: Det diagnostiseres årlig om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge. FLT3-ITD mutasjoner forekommer hos omtrent 25% av nydiagnostiserte pasienter.
- Det er identifisert en avsluttet fase III-studie som det foreligger resultater ifra.
- Det er gitt oppdrag om metodevurdering for to andre virkestoff til samme/lignende indikasjon: Se D2017_025 (midostaruin (Rydapt)) samt ID2018_063 og ID2021_104 (Vyxeos Liposomal- revurdering). En hurtig metodevurdering og en beslutning om innføring foreligger for ID2017_025. En metodevurdering (og en negativ beslutning) foreligger for ID2018_063, og det ble gitt et nytt oppdrag om metodevurdering (revurdering) i ID2021_104.
- Legemiddelverket anbefaler en hurtig metodevurdering, og denne kan være egnet for FINOSE.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene:

- Helse Vest RHF: Ingen innspill.
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt Handlingsprogram Maligne blodsykdommer.
-Ser behov for en hurtig metodevurdering.
Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er hos RHF-ene.

Statens legemiddelverk

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Kvizartinib til behandling av FLT3-ITD-positiv akutt myelogen leukemi (AML)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EX11

Virkestoffnavn: Kvizartinib

Handelsnavn:

Legemiddelform: tablett

MT-søker/innehaver: Daiichi Sankyo Europe GmbH (1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod- beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
☒ Kan være egnet for FINOSE
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Legemiddelverkets nettsider.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er blodkreftsykdom som skyldes ukontrollert vekst av myeloide blodceller. Sykdommen kjennetegnes generelt ved minst 20% myeloblaster i beinmargen. Vanlige symptomer er relatert til anemi, trombocytopeni og neutropeni. AML er en svært heterogen sykdom som kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling. FLT3-mutasjoner er de vanligst forekommende (4,6).

Median alder ved diagnose er i underkant av 70 år, og sykdommen er noe hyppigere hos menn enn hos kvinner. Det diagnostiseres årlig om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge (4). FLT3-ITD mutasjoner forekommer hos omtrent 25% av nydiagnostiserte pasienter (6).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, inkludert AML, oppdatert i 2021 (4).

Standard behandling er induduksjonsbehandling med antrasyklin og cytarabin, konsolideringsbehandling med cytarabin, og deretter stamcelletransplantasjon og/ eller vedlikeholdsbehandling.

For pasienter med påvist FLT3 mutasjon som skal ha induksjonsbehandling anbefales tillegg av midostuarin 50 mg x2 fra dag 8 til 21 til induksjonsbehandling samt dag 8 til 21 ved påfølgende kondolideringskurer.

FLT3-ITD positiv AML har 30 til 60 % risiko for tidlig tilbakefall etter allogen stamcelletransplantasjon. Vedlikeholdsbehandling reduserer risiko for tilbakefall og øker langtidsoverlevelse og flere studier har vist at vedlikeholdsbehandling med proteinkinase-inhibitoren sorafenib reduserer risiko for tilbakefall og forbedrer overlevelse. Handlingsprogrammet anbefaler sorafenib som vedlikeholdsbehandling for FLT3 positiv AML etter allogen stamcelletransplantasjon. For pasienter med FLT3 positiv AML som ikke behandles med allogen stamcelletransplantasjon anbefales ett års vedlikeholdsbehandling med midostaurin. (4)

Virkningsmekanisme	Kvizartinib er en tyrosinkinasehemmer som blokkerer aktiviteten til reseptor tyrosinkinasen FLT3-ITD. FLT3 er involvert i kontroll av overlevelse, vekst, og modning av blodceller. Hos pasienter med mutasjoner i FLT3, er aktiviteten til FLT3 dysregulert. Blokkering av aktiviteten fører til hemming av FLT3-avhengig cellevekst.
Tidligere godkjent indikasjon	
Mulig indikasjon	Behandling av nydiagnostisert FLT3-ITD-positiv akutt myelogen leukemi (AML) (1,5).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert, dobbelt-blind placebokontrollert klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med nydiagnostisert AML med påvist FLT-ITD mutasjon. (n = 539)	Kjemoterapi pluss kvizartinib: Induksjon: Inntil 2 sykluser cytarabine og daunorubicin/idarubicin, etterfulgt av kvizartinib. Konsolidering: inntil 4 sykluser cytarabine etterfulgt av kvizartinib og/eller stamcelletransplantasjon. Vedlikeholdsbehandling: inntil 36 sykluser kvizartinib.	Kjemoterapi pluss placebo Induksjon: Inntil 2 sykluser cytarabine og daunorubicin/idarubicin, etterfulgt av placebo. Konsolidering: inntil 4 sykluser cytarabine etterfulgt av placebo og/eller stamcelletransplantasjon. Vedlikeholdsbehandling: inntil 36 sykluser placebo.	Totaloverlevelse (OS) Viktige sekundære utfallsmål: EFS, CR, CRc, sikekrhet, etc.	NCT02668653 QuANTUM-F fase III	Avsluttet Resultater foreligger:

EFS: hendelsesfri overlevelse; CR: komplett respons; CRc: kompositt CR bestående av CR +CRi; CRi: CR med ufullstendig nøytrofil eller blodplategjenoppretting

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Samme metode er tidligere bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2019_039 (andrelinjebehanadling; MT ikke innvilget) - Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2017_025 (midostaruin-Rydapt); ID2018_063 og ID2021_104 (Vyxeos Liposomal- revurdering)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (5).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Minutes for written procedure* on 16-19 August 2022. 04 October 2022. EMA/CHMP/722907/2022. Tilgengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-written-procedure-16-19-august-2022_en.pdf
2. Drugs.com. Quizartinib Granted Priority Review in the U.S. for Patients with Newly Diagnosed FLT3-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia. October 2022 (lest 12. Januar 2023). Tilgjengelig fra https://www.drugs.com/clinical_trials/quizartinib-granted-priority-review-u-s-patients-newly-diagnosed-flt3-itd-positive-acute-myeloid-20476.html
3. EU/3/09/622: Orphan designation for the treatment of acute myeloid leukaemia (lest 12. Januar 2023). Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309622-0
4. Helsedirektoratet (2018). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 23. desember 2021, lest 09. januar 2023). Tilgjengelig fra https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram
5. NIHR National Institute for Health and Care Research Innovation Observatory, The University of Newcastle upon Tyne. Quizartinib with chemotherapy for FLT3-ITD positive acute myeloid leukaemia. 2021 (lest 12. Januar 2023). Tilgjengelig fra https://www.io.nihr.ac.uk/techbriefings/quizartinib-with-chemotherapy-for-flt3-itd-positive-acute-myeloid-leukaemia/
6. Daver, N., Schlenk, R.F., Russell, N.H. et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. Leukemia 33, 299–312 (2019). https://doi.org/10.1038/s41375-018-0357-9

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
10.02.2023	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_035

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Handlingsprogram Maligne blodsykdommer

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☒
Forenklet metodevurdering	☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Hege Wang **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden……..(dato)…… …. NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Nytt virkestoff mot sjelden tilstand, finansieringsansvar RHF-ene

Saksnummer: 055-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.03.2023

Metodevarsel: ID2023_007 Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra E. coli-bakterier.

Hva saken omhandler
Det ble ikke foretatt noen behandling av metodevarselet i januarmøtet. Følgende står i protokollen på sak 007-23:

«Det er behov for å innhente ytterligere opplysninger i saken før den behandles av Bestillerforum.
Beslutning
Bestillerforum for nye metoder utsetter behandlingen av saken til et kommende møte.»

Saken tas nå opp til behandling.

Vedlegg
1. Oppsummering fra sekretariatet_ID2023_007
2. Metodevarsel ID2023_007 Krisantaspase ved ALL og LBL
3. Innspill fra Helse Vest RHF_ID2023_007
4. Innspill fra Helsedirektoratet (Hdir) ID2023_007

Sak 055-23. Vedlegg 1.

Saksnummer 055-23 (tidl. 007-23) Oppsummering fra sekretariatet

ID2023_007 Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra E. coli-bakterier. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden er en ny rekombinant fremstilling av et avregistrert virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden er godkjent i USA.
- Legemiddelform: Injeksjonsvæske/ infusjonsvæske.
- Lymfekreftsykdomer som utgår fra rasktvoksende, umodne lymfatiske celler har store likhetstrekk enten sykdommen kalles akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) eller lymfoblastisk lymfom (LBL).
- Krisantaspase er en rekombinant form av enzymet asparaginase. Krisantaspase virker ved å bryte ned aminosyren asparagin, som celler trenger for å danne proteiner. Det rammer visse celler (bl.a. leukemiske lymfoblaster) i størst grad fordi de ikke selv kan danne tilstrekkelig asparagin og derfor er avhengig av eksogen tilførsel.
- Det er identifisert en åpen fase II/III-studie som er avsluttet.
- Legemiddelverket anbefaler at det utarbeides et prisnotat.

Innspill fra fagmiljøer innhentet av RHF-ene (hele innspill vedlagt):

- Helse Vest RHF: Innspill (1) – se vedlegg
- Helse Nord RHF: Ingen innspill.
- Helse Sør-Øst RHF: Ingen innspill.
- Helse Midt Norge RHF: Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):
Retningslinjesekretariatet:
- Kan påvirke krefthandlingsprogrammet for maligne blodsykdommer.
- Ser behov for en forenklet metodevurdering.
Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff. Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.12.2022.

Statens legemiddelverk

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra *E. coli*

1.1 Oppsummering*

Metoden er en ny rekombinant fremstilling av et avregistrert virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1). Metoden er godkjent i USA. (2)

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XX02

Virkestoffnavn: krisantaspase

Handelsnavn:

Legemiddelform: Injeksjonsvæske/ infusjonsvæske

MT-søker/innehaver: Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. (3)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod- beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☒ Ingen metodevurdering
☐ Kan være egnet for FINOSE

Kommentar:
Prisnotat

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Legemiddelverkets nettsider.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lymfekreftsykdom som utgår fra rasktvoksende, umodne lymfatiske celler har store likhetstrekk enten sykdommen kalles akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) eller lymfoblastisk lymfom (LBL). Sykdommen kjennetegnes ved ukontrollert vekst av hvite blodceller som fortrenger eller hemmer veksten av de normale beinmargscellene. Etter WHO 2016-klassifiseres tilstander med mer enn 25 % lymfoblaster i beinmarg som ALL. Ved lymfoblastisk lymfom i biopsi fra tumor eller lymfeknute og mindre enn 25 % blaster i beinmarg kalles tilstanden lymfoblastisk lymfom (4). ALL er den vanligste leukemiformen blant barn, men forekommer også hos voksne (5). I 2021 var det 39 barn og unge (0–17 år) som fikk ALL i Norge. Mellom 0,5 og 1 av 100 000 voksne får diagnosen lymfoblastisk lymfom/leukemi hvert år i Norge (7).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer som omfatter behandling av ALL/LBL (4, 5). ALL/LBL er en heterogen tilstand og behandlingen må individualiseres. Behandling består av cytostatika, hvor asparaginase inngår i flere behandlingsprotokoller, og eventuelt strålebehandling. Ved vedvarende sykdom etter behandling (residiv), kan allogen stamcelletransplantasjon være eneste kurative behandling. Behandlingsresponsen hos barn er bedre enn hos voksne og prognosen for overlevelse ved ALL/LBL hos barn er over 80 % (5).

Virkningsmekanisme	Krisantaspase er en rekombinant form av enzymet asparaginase. Krisantaspase virker ved å bryte ned aminosyren asparagin, som celler trenger for å danne proteiner. Det rammer visse celler (bl.a. leukemiske lymfoblaster) i størst grad fordi de ikke selv kan danne tilstrekkelig asparagin og derfor er avhengig av eksogen tilførsel (3).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra *E. coli* (3)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode ☒ Det er **ikke vurdert** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Barn og voksne pasienter med ALL eller LBL som har utviklet hypersensitivitet eller stille inaktivering av asparaginase fra *E. coli.* n = 229	Kristantaspase i.v. eller i.m. administrering	Ingen	Andel pasienter med NSAA ≥ 0,1 IU/ml etter første kur	NCT04145531 JZP458-201 Åpen fase II/III-studie	Avsluttet

NSAA: nadir serum asparaginase aktivitet

3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

Metodevurdering	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Minutes from the meeting on 20-23 June 2022.Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-20-23-june-2022_en.pdf
2. FDA U.S. Food and Drug Administration. Oncology (Cancer) / Hematologic Malignancies Approval Notifications. Rylaze [oppdatert 25. Oktober 2022]. Tilgjengelig fra: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-asparaginase-erwinia-chrysanthemi-recombinant-leukemia-and-lymphoma.
3. Jazz Pharmaceuticals. Innspillsskjema til metodevarsel. Innsendt 11. november 2022.
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (2021). Oslo: Helsedirekoratet. Tilgjengelig fra: https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram#akutt-lymfoblastisk-leukemi-all-og-lymfoblastlymfom-hos-voksne-om-all
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. (2020). Tilgjengelig fra: https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/kreft-hos-barn-handlingsprogram
6. Nasjonalt kvalitetsregister for barnekreft, Årsrapport 2021. Kreftregisteret, 2022 ISBN: 978-82-473-0105-0. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2022/arsrapport-2021-nasjonalt-kvalitetsregister-for-barnekreft.pdf
7. Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Oslo: Kreftregisteret, 2022. ISBN: 978-82-473-0109-8. Tilgjengelig fra: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2022-06/%C3%85rsrapport%202021%20Nasjonalt%20kvalitetsregister%20for%20lymfoide%20maligniteter.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
09.12.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2023_007 Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra E. coli-bakterier.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Etablert behandling er med pegylert asparaginase (pegaspargase), ulikt antall doser avhengig av hvilken behandlingsgruppe pasienten blir stratifisert til. -Pegaspargase bør være komparator
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt *i stedet for* annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme *i tillegg til* dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-Ja. I praksis brukes krisantespase fra den produsenten vi kan få tak i det, til pasienter med sikker hypersensitivitesreaksjon eller stille inaktivering etter bruk av pegaspargase. I praksis finnes intet annet alternativ (etter at Eryspase ikke har publisert gode nok resultater) for deplesjon av aspargin, som er et viktig behandlingsmoment ved ALL/LBL. -Metoden vil aldri bli brukt som førstelinjebehandling, kun ved tilfeller beskrevet over
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Som beskrevet i metodevarselet var det 39 barn/unge <18 år som fikk ALL diagnose i 2021, dette tallet er relativt stabilt (med noe fluktuasjon). Det anses i aktuelle protokoll at 15-20% av pasientene vil utvikle hypersensitivitetsreaksjoner og/eller stille inaktivering, stort sett inntreffer dette etter 3-4 dose pegaspargase (dvs ikke på de første dosene). For lymfoblast lymfom, anslås det ca 5 pasienter årlig <18 år. Det er ikke sikre tall på hvor mange i denne gruppen som utvikler hypersensitivitet, men erfaringsmessig kun et lite mindretall

Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssykehus	Barne- og Ungdomsklinikken	Maria W Gunnes, Overlege

Sak 055-23. Vedlegg 4.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2023_007

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Maligne blodsykdommer - handlingsprogram

2. Helsedirektoratet ser
- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐
- behov for en:

Fullstendig metodevurdering	☐
Hurtig metodevurdering	☐
Forenklet metodevurdering	☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

I henhold til anbefaling fra SLV er prisnotat tilstrekkelig.

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Hege Wang **E-post:** **Tlf.:**

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden…1.12.2022 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Nytt virkestoff mot kreft

Notat til Bestillerforum for nye metoder

Saksnummer	056-23
Mottaker	Bestillerforum for nye metoder
Avsender	Folkehelseinstituttet
Dato	02.03.23
Hurtig metodevurdering: Magnetisk deteksjon av vaktpostlymfeknuter ved brystkreft ved hjelp av et magnetisk sporstoff (Magtrace) og en magnetisk sensor (Sentimag) (ID2023_012).	

Oppdrag: ID2023_012 Magnetisk deteksjon av vaktpostlymfeknuter ved brystkreft ved hjelp av et magnetisk sporstoff (Magtrace) og en magnetisk sensor (Sentimag). Produsenten vet ikke når de leverer dokumentasjon til hurtig metodevurderingen.

Hva saken omhandler i korte trekk

Produsenten har ikke anledning til å levere dokumentasjon til hurtig metodevurdering innen 2023. FHI ber derfor Bestillerforum vurdere om oppdraget skal avbestilles.

.

Bakgrunn for saken

Folkehelseinstituttet fikk oppdrag om en hurtig metodevurdering den 13. februar (ID2023_012). FHI kontaktet så produsenten av utstyret, Endomag, som ga tilbakemelding om at de er interesserte i å levere dokumentasjon, men har ikke anledning til å gjøre det i løpet av 2023.

Informasjon til Bestillerforum RHF

FHI har informert produsenten om at avbestilling er en trolig konsekvens av at de ikke kan levere innen året. FHI har også informert om at de selv kan foreslå metoden til metodevurdering i systemet når de er klare for å starte prosessen med hurtig metodevurdering.

Saksnummer: 057-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	08.03.2023

Bakgrunn for saken

Folkehelseinstituttet fikk i oktober 2020 i oppdrag å vurdere om det foreligger grunnlag for å levere hurtig metodevurdering av tester som påviser RET positive funn (ID2020_093). Oppdraget skal inkludere bruken av tester som påviser endringer i RET-genet ved ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) og kreft i skjoldbruskkjertel i forbindelse med Legemiddelverkets metodevurdering av legemidlene i ID2020_076, ID2020_077 og ID2020_099.

Folkehelseinstituttet ble invitert med i et planleggingsmøte mellom Legemiddelverket og leverandør. Der fremkom det at deteksjon av endringer i RET-genet er inkludert i brede nestegenerasjons-sekvensering-(NGS)-paneler som allerede er tilgjengelig på flere norske sykehus. Legemiddelverket skulle orientere Folkehelseinstituttet dersom det videre arbeidet skulle peke på behov for mer detaljerte svar. I mellomtiden har Folkehelseinstituttet publisert andre metodevurderinger som omfatter bruken av NGS (ID2019_070 og ID2019_119).

Forslag fra Folkehelseinstituttet

De hurtige metodevurderingene av legemidlene er ferdigstilt, og sakene er tatt til beslutning. Det er ikke meldt om behov for mer detaljerte metodevurderinger av testmetoder. Folkehelseinstituttet foreslår derfor at det relaterte oppdraget om metodevurdering av tester som påviser RET positive funn (ID2020_093) avbestilles.

Saksnummer: 058-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.03.2023

Oppdrag: ID2019_072 Fullstendige metodevurderingen om legemidler til behandling ved relapserende, remitterende myelomatose (RRMM). Utkast til metodevurdering fra Folkehelseinstituttet.

Hva saken omhandler

- Utkast til metodevurdering foreligger for: ID2019_072 Fullstendige metodevurderingen om legemidler til behandling ved relapserende, remitterende myelomatose (RRMM).
- Folkehelseinstituttet kommer til Bestillerforums møtet for kort å presentere innholdet i metodevurderingen som nå foreligger.
- Bestillerforum bes om å ta stilling til om metodevurderingen kan utkvitteres i møtet.

Vedlegg

1. Oppdrag ID2019_072_Utkast. Myelomatose_fullstendigMV

NIPH
Norwegian Institute of Public Health

REPORT

2023

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT:

Treatments for relapsing and/or refractory multiple myeloma

Utgitt av	Norwegian Institute of Public Health Division for Health Services
Title	Treatments for relapsing and/or refractory multiple myeloma. A health technology assessment
Norwegian title	Behandlinger av relapserende og/eller refraktær myelomatose: En fullstendig metodevurdering
Responsible	Camilla Stoltenberg, Director-General
Authors	Desser, Arna S., *project leader, Health economist, Norwegian Institute of Public Health* Ohm, Ingrid Kristine, *Researcher, Norwegian Institute of Public Health* Rose, Christopher James, *Statistican, Norwegian Institute of Public Health* Chaudhry, Fawaz, *Health economist, Norwegian Institute of Public Health* Næss, Gunn Eva, *Information specialist, Norwegian Institute of Public Health* Giske, Liv, *Senior researcher, Norwegian Institute of Public Health* Fretheim, Atle, *Research director, Norwegian Institute of Public Health*
ISBN	978-82-8406-364-5
Project number	ID2019_072
Type of report	Health Technology Assessment
No. of pages	130 (248 inkludert vedlegg)
Client	Bestillerforum for nye metoder
Subject heading (MeSH)	Multiple Myeloma, Bortezomib, Lenalidomide, Panobinostat, Pomalidomide, Thalidomide
Citation	Desser AS, Ohm IK, Rose CJ, Chaudhry F, Næss GE, Giske L, Fretheim A, "Treatments for relapsing and/or refractory multiple myeloma. A health technology assessment" 2023. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2023.

Contents

CONTENTS 3

KEY MESSAGES 6

EXECUTIVE SUMMARY 8

HOVEDBUDSKAP 14

SAMMENDRAG 16

PREFACE 22

INTRODUCTION 24
Multiple Myeloma 24
Priority setting in Norwegian health care 25
Patient perspectives 26

CLINICAL EFFICACY AND SAFETY 28
Methods 28
Objective 28
Inclusion criteria 28
Literature search 29
Article selection 30
Risk of bias assessment in included studies 30
Data extraction 30
Analyses 32
GRADE: assessing the certainty of evidence 41
Ethical aspects 42
Legal aspects 42
Results 43
Literature search and article selection 43
Description of studies 44
Risk of bias in included studies 47
How we present the findings 51
Results – Overall survival 53
Results – Quality of life 61
Results – Severe adverse events 65
Results – Progression-free survival 70
Results – Discontinuation due to adverse events 77
Radar plots of P-scores for all included treatments and outcomes 82

HEALTH ECONOMIC EVALUATION 87
Methods 87
Objectives 87
Literature Search 87
Health economic model 88
Costs 95

Results 98
Absolute shortfall 98
Total costs and effects based on negotiated drug prices 98
Cost-Effectiveness 99

DISCUSSION 111
Clinical effect and safety 111
Health economic evaluation 117
Need for further research 119

CONCLUSION 120

REFERENCES 121

APPENDIX 1 131
Glossary list 131

APPENDIX 2 133
Project plan 133

APPENDIX 3 134
Detailed search strategy 134
Update search for ongoing studies 137

APPENDIX 4 138
PRISMA NMA checklist 138

APPENDIX 5 142
Excluded studies 142

APPENDIX 6 145
Characteristics of included studies 145

APPENDIX 7 156
Included articles not used in the analysis 156

APPENDIX 8 158
Ongoing studies 158

APPENDIX 9 168
Detailed GRADE: overall survival 168
Detailed GRADE: quality of life 177
Detailed GRADE: severe adverse events 180
Detailed GRADE: progression-free survival 187
Detailed GRADE: discontinuation due to adverse events 193

APPENDIX 10 201
Additional results: overall survival 201
Additional results: quality of life 206
Additional results: severe adverse events 210
Additional results: progression-free survival 214
Additional results: discontinuation due to adverse events 219

APPENDIX 11 223
Radarplots of all included treatments 223

APPENDIX 12 228
Relevant cost-effectiveness analysis studies 228

APPENDIX 13 232

Progression-free and overall survival curves for reference treatments 232
Akaike Information Criteria for reference curves 239
Point Calibration for reference curves 240

APPENDIX 14 **241**
Cost Effectiveness Frontiers for all subgroups 241
Cost Effectiveness Acceptability Frontiers for all subgroups 244
Deterministic results for all subgroups 247

APPENDIX 15 **248**
Progress log 248

Key messages

Multiple myeloma is the second most common type of blood cancer in Norway, with approximately 450 new cases diagnosed annually. There is currently no cure for multiple myeloma, so the goals of treatment are to prolong life, to achieve as strong a response as possible without unacceptable side effects, and to maintain the patient's quality of life at as high a level as possible throughout treatment.

We carried out a health technology assessment of different treatment regimens for patients with myltiple myeloma who are refractory to treatment, or experience relapse. We included data for five outcomes: overall survival, quality of life, severe adverse events, progression-free survival and discontinuation due to adverse events, with overall survival being our main primary outcome. Data were not available for all treatment regimens and outcomes. We inferred that there is not a single treatment regimen that is superior with respect to all outcomes. The following six triplet combinations are examples of treatment regimens relevant for non-refractory patients in a Norwegian setting, with clearly favorable hazard ratios for overall survival, that are also ranked highly with respect to other outcomes:

- [EP + d]: elotuzumab (E), pomalidomide (P) and dexamethasone (d)
- [IsP + d]: isatuximab (Is), pomalidomide (P), and dexamethasone (d)
- [DK + d]: daratumumab (D), carfilzomib (K), and dexamethasone (d)
- [KR + d]: carfilzomib (K), lenalidomide (R), and dexamethasone (d)
- [DR + d]: daratumumab (D), lenalidomide (R), and dexamethasone (d)
- [DV + d]: daratumumab (D), bortezomib (V), and dexamethasone (d)

The health economic analysis relied on a partitioned survival analysis to estimate total costs (in NOK), health gains (in quality-

Title:
Treatments for relapsing and/or refractory multiple myeloma

Type of publication:
Health technology assessment
Health technology assessment (HTA) is a multidisciplinary process that summarizes information about the medical, social, economic, and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the development of safe, effective health policies that are patient focused and that seek to achieve best value.

Doesn't answer everything:
We do not address ethical, legal, or social aspects related to pharmacological treatment of relapsing and/or refractory multiple myeloma

---

Publisher:
Norwegian Institute of Public Health

Updated:
Last updated search for studies: January 2022

Internal peer reviewers:
Kjetil Gundro Brurberg, *department director*, Norwegian Institute of Public Health
Vida Hamadi, *health economist*, Norwegian Institute of Public Health

---

adjusted life years; QALYs), and incremental cost-effectiveness ratios (ICER) for treatments of interest. We grouped treatments into three separate groups, each based on the relevant reference treatment in order to perform the analysis. We used hazard ratios from the network meta-analysis to inform the overall and progression-free survival curves used in the model. The results of the health economic analyses were:

- In the [R + d] group, [R + d] had costs of NOK [redacted], with 2.90 QALYs gained. Only two other treatments were not dominated by other treatments: [IR + d] had costs of NOK [redacted], 3.82 QALYs, and an ICER of NOK [redacted] compared to [R + d]. [DR + d] had costs of NOK [redacted], 4.31 QALYs, and an ICER of NOK [redacted] compared to [IR + d].
- In the [V + d] group, [V + d] had costs of NOK [redacted] and 2.24 QALYs. [DV + d] was the only other treatment that was not dominated by other treatments, with costs of NOK [redacted], 3.63 QALYs, and an ICER of NOK [redacted] compared to [V + d].
- In the [P + d] group, [P + d] had costs of [redacted], and 0.81 QALYS. [EP + d] was the only other treatment that was not dominated by other treatments, with costs of NOK [redacted], 1.39 QALYs, and an ICER of NOK [redacted] compared to [P + d].

It is important to note the substantial uncertainty in the evidence underlying these results. We suggest putting more weight on comparisons from direct estimates from randomized trials, when possible. The results of the cost-effectiveness analysis should be considered highly uncertain because of lack of access to patient level data and the large degree of uncertainty in the network meta-analysis results which informed our work. Our results cannot be used to determine the best treatment sequencing among relapsed and/or refractory multiple myeloma patients.

External peer reviewers:

Øyvind Hjertner, *Chief physician,* Department of Hematology, St. Olav's University Hospital and *Associate Professor*, Department of Clinical and Molecular Medicine, Norwegian University of Science and Technology
Lars Asphaug, *researcher,* Oslo University Hospital and Department of Health Management and Health Economics, University of Oslo
Rhiannon Owen, *Associate Professor,* Health Data Science, Swansea University, UK

Executive summary

Background

Multiple myeloma is the second most common type of blood cancer, with approximately 450 new cases diagnosed annually in Norway. The median age at diagnosis is approximately 70 years, and incidence is rare among individuals under age 30. Multiple myeloma affects plasma cells in the bone marrow. Because there is currently no cure for multiple myeloma, the goal of treatment is to achieve as strong a response as possible without unacceptable side effects, and to maintain the patient's quality of life at as high a level as possible throughout treatment.

Objective

To determine the clinical efficacy, safety, and cost-effectiveness of disease modifying treatments for relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM) in a Norwegian context.

Efficacy and safety

Method

We have systematically collected and reviewed the evidence for clinical efficacy and safety for disease modifying treatments for relapsed and/or refractory multiple myeloma according to the PRISMA rules. We identified relevant publications from randomised, controlled trials (RCTs) through systematic reviews from our previous mapping review, as well as through systematic searches. The inclusion criteria were individuals over 18 years diagnosed with multiple myeloma, who either were refractory to at least one previous line of treatment or had experienced one or more relapses. The treatment (intervention) was any of the drugs listed below, alone or in combination with each other, and/or with a glucocorticosteroid such as dexamethasone, compared with any intervention-drug alone, or in combination with each other, or in combination with other drugs.[1]

Treatments named in the commission and listed in the project plan (protocol):

Abb.	Full drug name
D	Daratumumab
E	Elotuzumab
F	Panobinostat (Farydak)
I	Ixazomib
Is	Isatuximab
K	Carfilzomib
P	Pomalidomide
R	Lenalidomide (Revlimid)
V	Bortezomib (Velcade)

[1] *Treatment regimens can consist of up to three different drugs in combination, often with dexamethasone (d), and are presented in the text as abbreviations, e.g., the triple regimen of [DK + d] consists of daratumumab (D), carfilzomib (K) and dexamethsone (d). Other glucocorticoids than dexamethasone can also be used*

The primary outcomes were overall survival, health related quality of life, and severe adverse events, with overall survival being our main primary outcome. Secondary outcomes were progression free survival, adverse events, and discontinuation due to adverse events. We used the critical appraisal of one systematic review from which we included several studies; two researchers critically appraised the remaining included studies. All outcomes were analysed by component network meta-analyses. We present results for the treatment regimens relevant for Norway, as determined by the Norwegian guideline for multiple myeloma, with results for all included treatment regimens in the appendix. We assessed the certainty of evidence for all outcomes using the GRADE approach (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), expressing the certainty as high, moderate, low, or very low, depending on the level of confidence we have in the effect estimates.

Results

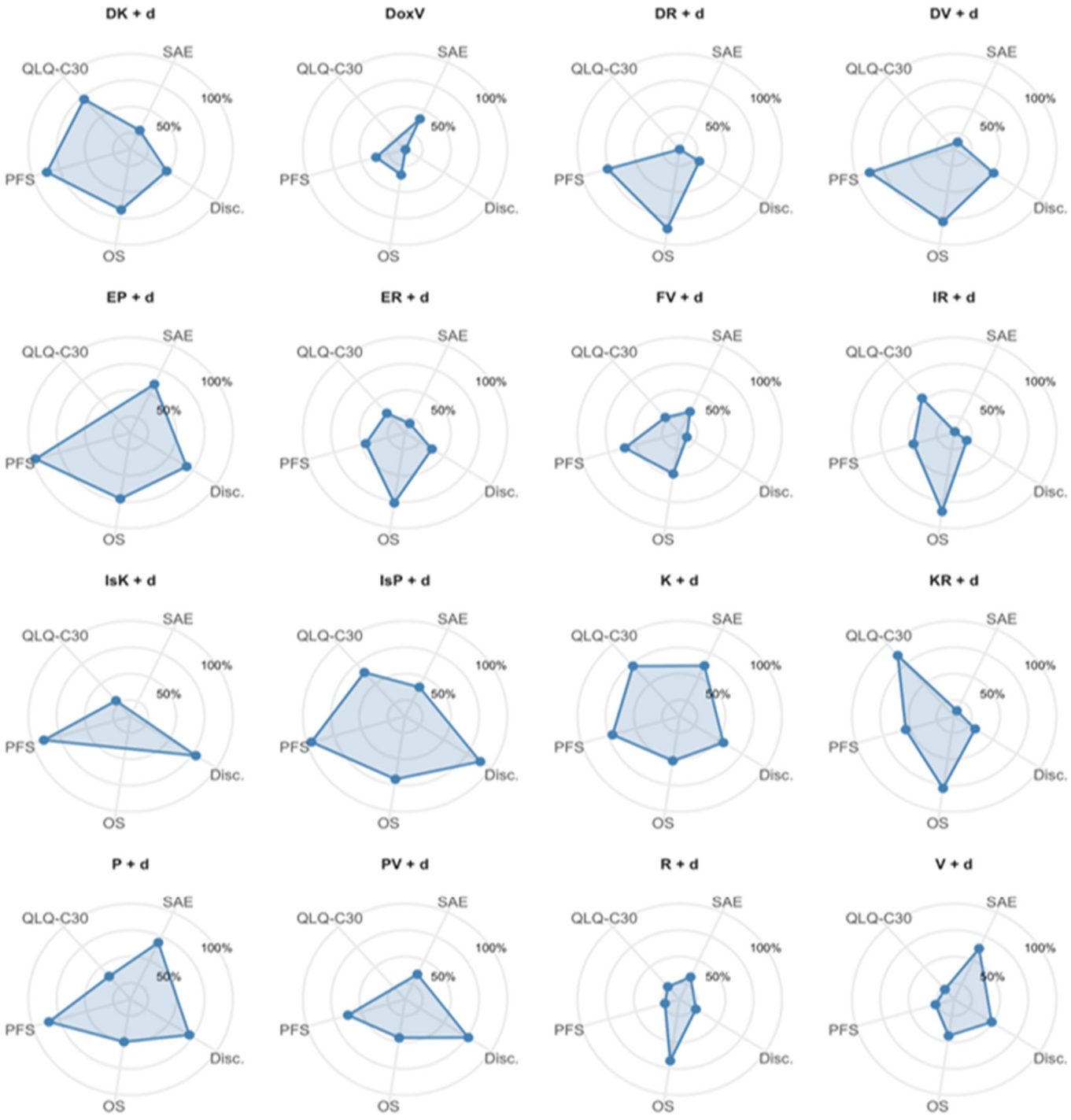
We included in total 72 articles from 50 RCTs that studied the effects of various treatment regimens containing one to three disease modifying drugs. We performed component network meta-analyses on up to 34 randomised, controlled trials, comprising 12 873 randomized patients, and 31 treatments.

The radar plots below illustrate the overall safety and efficacy of each treatment regimen across all outcomes. Each individual radar plot presents the available P-scores for the different outcomes, for each treatment regimen, as a polygon (shaded). A P-score expresses the mean extent of certainty that a given treatment regimen is superior to all other regimens included in the underlying meta-analysis (i.e., with respect to a single outcome such as overall survival). They are informally interpreted as the probability that a treatment is "best". A treatment with a higher P-score (closer to 100%) could be interpreted to be superior (i.e., longer survival, better quality of life, fewer severe adverse events, longer progression-free survival or fewer discontinuations due to adverse events) to a treatment with a lower P-score (closer to 0%). In the radar plots, treatment regimens with polygons with larger areas tend to be superior to those with smaller areas. However, this interpretation can be misleading because data was not available for all treatments and outcomes: it is therefore possible for a highly effective treatment to have a polygon with small area due to a lack of data. When comparing results for different treatment regimens, one should be careful not to interpret effect based solely on polygon area.

We inferred that there is not a single treatment regimen that is superior with respect to all outcomes. Radar plots for the double combination [P + d] exemplify treatment regimens that have polygon with large area. This would indicate better efficacy and safety than treatment regimens with smaller area polygons, e.g., [DR + d]. However, when looking closer at the individual P-scores, we find that [P + d] have lower P-score for overall survival than [DR + d]. As such, we would expect longer survival by treatment with [DR + d] than [P + d]. While radar plots may be useful for understanding tradeoffs between efficacy and safety, they should not be interpreted in isolation. Furthermore, the radar plots do not reflect assessments of the certainty of evidence or results of the health economic analysis. We assessed the certainty of evidence (GRADE) for one treatment being better than another, to be mainly low or very low, with a few exceptions.

The six triplet combinations [EP + d], [IsP + d], [DK + d], [KR + d], [DR + d] and [DV + d] are examples of treatment regimens relevant for non-refractory patients[2] that have clearly favorable hazard ratios for overall survival, that also are ranked highly with respect to other outcomes.

[2] We also present results for patients who are refractory for lenalidomide (R) and/or bortezomib (V) in the report.

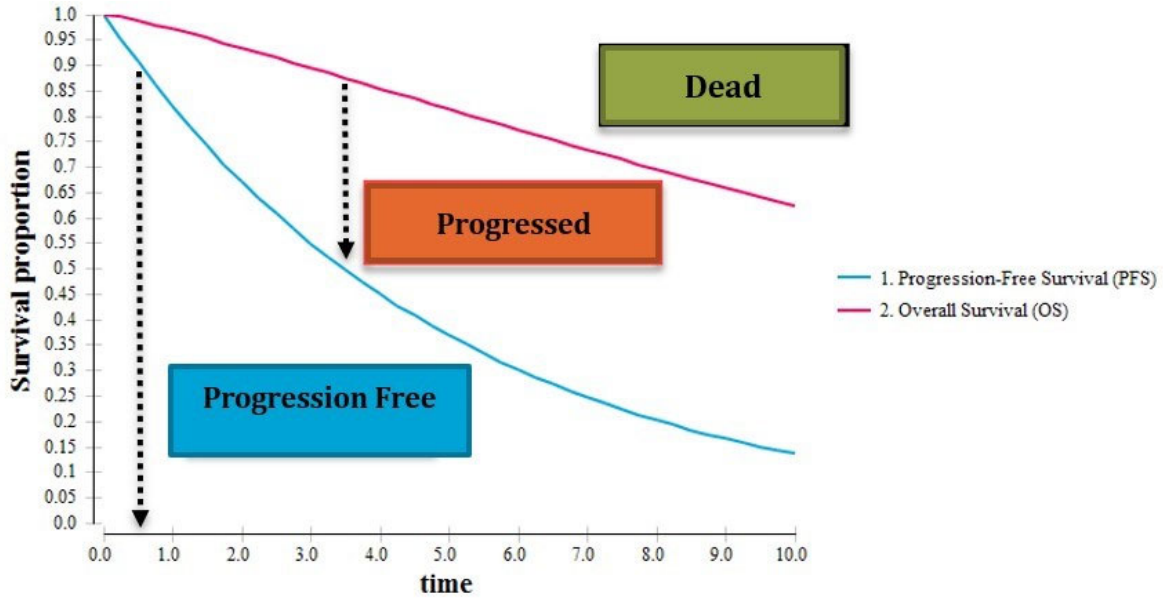


Radar plot of treatment regimens relevant for non-refractory patients
Radar plots show treatment regimens relevant to Norwegian clinical practice. D: daratumumab, d: dexamethasone, Disc.: discontinuation due to adverse events (risk ratio), Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, OS: overall survival (hazard ratio), P: pomalidomide, PFS: progression-free survival (hazard ratio), QLQ-C30: quality of life (difference in mean score), R: lenalidomide, SAE: severe adverse events (incidence rate ratio), V: bortezomib. The radar plots summarize relative efficacy and safety but do not reflect assessments of the certainty of evidence or results of the health economic analysis.

Health economic evaluation

Method

We conducted a cost-utility analysis of 13 treatments for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma in which health effects were measured in quality-adjusted life-years (QALYs), costs in Norwegian kroner, and results were presented as incrementals cost-effectiveness ratios (ICERs). We chose to use a partitioned survival analysis model implemented in TreeAge to perform the analysis. Partitioned survival analyses are frequently used to model the cost-effectiveness of cancer treatments because Kaplan-Meier plots of overall and progression-free survival curves from clinical trials can be used to track patients through three health states: Progression-free, Progressed, and Dead.



Survival Curves and Health States in Partition Survival Analysis
OS – PFS = Progressed, PFS = Progression Free, OS = Alive (Progressed + Progression Free)

Without access to patient level trial data it is not possible to generate well-fitted survival curves for each treatment in the model. Instead, we used a technique, common in cost-effectiveness analyses, in which a survival curve is generated for the comparator treatment in the analysis and the corresponding curves for interventions of interest are generated by applying the relevant hazard ratios from a meta-analysis to the comparator's survival curve. As the hazard ratios for overall and progression-free survival were taken from the network meta-analysis in the clinical effect section of this report, there was not a "comparator" in the normal sense. In a network meta-analysis any treatment can be designated as a "reference treatment" since the matrix of results generated by the analysis provides hazard ratios for each intervention relative to all other interventions. Based on expert advice, we subdivided our economic model into three treatment groups, each based on one of three reference treatments: lenalidomide (Revlimid) + dexamethasone [R + d], bortezomib (Velcade) + dexamethasone [V + d], and pomalidomide + dexamethasone [P + d].

The [R + d] group included: [R + d], [DR + d], [RK + d], [ER + d], and [IR + d].
The [V + d] group included: [V + d], [DK + d], [K + d], [FV + d], and [DV + d].
The [P + d] group included: [P + d], [EP + d], and [IsP + d].

Costs for the analysis included: 1) cost of medications, 2) time costs for pharmacy and nursing staff for preparation and administration of medications given by injection or infusion, 3) time costs for doctor visits and tests at regular check-ups, and 4) patients' travel and time costs associated with treatment. We were unable to include costs of

severe adverse events, as they were not reported consistently in published trial results, but as these are quite small in relation to medication costs, they would not have resulted in meaningful changes in the results. To account for uncertainty associated with the variables included in the model (hazard ratios, utility values for capturing quality-of-life and treatment costs) we ran the model as a probabilistic sensitivity analysis with 10,000 random draw Monte Carlo iterations. The model also allowed us to calculate absolute shortfall, the variable used to determine the severity of a disease. We also conducted one-way sensitivity analysis to determine which variables had the largest impact on the results.

Results

We report the cost-effectiveness results for treatments in each reference group that were not dominated by another treatment. A treatment is considered dominated if it has a higher total cost and lower health effect than another treatment. In the [R + d] group, [R + d] had costs of NOK [redacted], with 2.90 QALYs gained. Only two other treatments were not dominated by other treatments: [IR + d] had costs of NOK [redacted], 3.82 QALYs, and an ICER of NOK [redacted] compared to [R + d]. [DR + d] had costs of NOK [redacted], 4.31 QALYs, and an ICER of NOK [redacted] compared to [IR + d]. In the [V + d] group, [V + d] had costs of NOK [redacted] and 2.24 QALYs. [DV + d] was the only other treatment that was not dominated by other treatments, with costs of NOK [redacted], 3.63 QALYs, and an ICER of NOK [redacted] compared to [V + d]. In the [P + d] group, [P + d] had costs of [redacted], and 0.81 QALYS. [EP + d] was the only other treatment that was not dominated by other treatments, with costs of NOK [redacted], 1.39 QALYs, and an ICER of NOK [redacted] compared to [P + d].

In addition to providing cost-effectiveness results, the health economic analysis provided estimates of average absolute shortfall for treatments in each of the reference groups. The values were similar across groups and ranged from 12.46 to 14.95 lost healthy life-years.

Discussion

Efficacy and safety

Our report is limited in having few RCTs for each treatment regimen. Because the included studies defined disconnected networks, we had to use component network meta-analysis, and were unable to formally test the assumption that the treatments can be modelled in this way. Including immature survival data in our analysis may have introduced bias in our report due to selective reporting of findings. It is likely that more mature data would lead to different meta-analysis results and more certain judgements about the evidence.

Most of the included RCTs are international studies, predominately conducted in North America and Europe. However, our overall survival results for both [IR + d] and [DV + d] are based on one small Chinese study and one large international study, where there were differences in the type of treatment offered to patients who progressed, making it difficult to interpret the findings. There were also ethnic and other differences in the study populations. There have been reported ethnic differences regarding incidence of multiple myeloma and aggressiveness of disease. In addition, ethnicity has also been shown to affect drug response in cancer treatment in some cancers. However, we do not know to what extent this does or does not apply to RRMM.

Ideally, future studies should directly compare the more effective triple regimens, rather than using less effective double regimens as controls. It may not be possible to power superiority trials comparing treatments of very similar effectiveness, but noninferiority trials may be a useful approach when relatively small effect sizes are expected.

Health economic evaluation

There is a great deal of uncertainty connected with the results of the health economic analysis. Some of this uncertainty reflects the fact that we needed to rely on the results of the component network meta-analysis performed for the clinical effect section of this report to perform the health economic analysis. The sources of uncertainty in the network meta-analysis results have been explained in the discussion of clinical effects. Additional uncertainty in the cost-effectiveness analysis can be the result of the methods we used to derive the underlying survival curves for the reference treatments. The lack of access to patient level data meant that we were unable to account correlation between progression-free and overall survival. This is particularly important because it limits our ability to accurately fit the portions of the survival curves beyond what is captured in the trial period. To the extent that we were unable to accurately account for dose reductions during treatment, our results may over-estimate treatment costs.

Conclusions

It is not possible to draw clear, brief conclusions for several reasons including a high degree of uncertainty across most results, the need to consider different outcomes simultaneously, and different considerations across subgroups of patients (e.g., those who are refractory to different drugs). We infer that there is no single treatment regimen that is superior with respect to all outcomes. The six triplet combinations [EP + d], [IsP + d], [DK + d], [KR + d], [DR + d] and [DV + d] are examples of treatment regimens relevant for non-refractory patients that have clearly favorable hazard ratios for overall survival, that also are ranked highly with respect to other outcomes. However, it is important to note the substantial uncertainty in the evidence underlying these results. We suggest putting more weight on comparisons from direct estimates from randomized trials, where they exist.

Cost-effectiveness results need to be viewed in the context of each reference group, as comparisons of treatments were not made across reference groups. In total, only seven treatments were not dominated by other treatments. [R + d], [IR + d] and [DR + d] in the [R + d]-group; [V + d] and [DV + d] in the [V +d]-group; and [P + d] and [EP + d] in the [P + d]-group. The ICERs for these treatments ranged from NOK [redacted] to NOK [redacted]. Absolute shortfall for patients with RRMM probably ranges from 12 to 15 healthy life-years lost. There is a high degree of uncertainty in the cost-effectiveness results.

Hovedbudskap

Myelomatose er den nest vanligste blodkrefttypen, med omtrent 450 nye tilfeller årlig i Norge. Det finnes ingen kur for myelomatose, og behandlingsmålet er derfor å oppnå så god effekt som mulig, uten uakseptable bivirkninger, samt at pasientens livskvalitet opprettholdes gjennom behandlingen.

Vi inkluderte data fra fem utfallsmål: totaloverlevelse, livskvalitet, alvorlige uønskede hendelser, progresjonsfri overlevelse, og avbrutt behandling som følge av uønskede hendelser, hvor totaloverlevelse er det primære utfallsmålet. Ettersom det ikke var tilgjengelige data for alle behandlingsregimer og utfallsmål, mener vi at det ikke er mulig å fastslå om ett behandlingsregime er overlegen de andre med hensyn på alle utfallsmål. De følgende seks trippelkombinasjonene er eksempler på behandlingsregimer med gunstige hasard ratioer for totaloverlevelse, og som også er høyt rangert med hensyn på andre utfallsmål:

- [EP + d]: elotuzumab (E), pomalidomid (P) og deksametason (d)
- [IsP + d]: isatuksimab (Is), pomalidomid (P), og deksametason (d)
- [DK + d]: daratumumab (D), karfilzomib (K), og deksametason (d)
- [KR + d]: karfilzomib (K), lenalidomid (R), og deksametason (d)
- [DR + d]: daratumumab (D), lenalidomid (R), og deksametason (d)
- [DV + d]: daratumumab (D), bortezomib (V), og deksametason (d)

Den helseøkonomiske analysen baserte seg på en "partitioned survival analysis" for å beregne totale kostnader (i NOK), helsegevinst (i QALYs), og kostnadseffektbrøk (incremental-cost-effectiveness-ratio, ICER) for de aktuelle behandlingsalternativene. Vi grupperte behandlingsregimene i tre separate grupper, hver basert på det relevante referanseregimet, for å kunne utføre analysen. Vi brukte hasard ratioer fra nettverksmetaanalysen for å utarbeide kurver for totaldødelighet og progresjonsfri overlevelse,

Tittel:
Behandlinger av relapserende og/eller refraktær myelomatose

Publikasjonstype:
Metodevurdering
En metodevurdering er resultatet av å innhente, kritisk vurdere, og sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Svarer ikke på alt:
Vi har ikke sett på etiske, juridiske eller sosiale aspekter ved farmakologisk behandling av relapserende og/eller refraktær myelomatose

---

Hvem står bak denne publikasjonen?
Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum for Nye Metoder

---

Når ble litteratursøket utført?
Søk etter studier ble sist oppdatert januar 2022

Intern fagfelle:
Kjetil Gundro Brurberg, *avdelingsdirektør*, Folkehelseinstituttet
Vida Hamadi, *helseøkonom*, Folkehelseinstituttet

Eksterne fagfeller:

som inngikk i modellen. Resultatene fra den helseøkonomiske analysen var:

- I [R + d] gruppen var [R + d] det behandlingsregimet som hadde lavest kostnader, NOK [redacted], med en helsegevinst på 2,90 QALYs . Bare to andre behandlingsregimer var ikke dominert av andre behandlingsregimer: [IR + d] hadde en kostnad på NOK [redacted], 3,82 QALYs, og ICER på NOK [redacted], sammenliknet med [R + d]. [DR + d] hadde en kostnad på NOK [redacted], 4,31 QALYs, og en ICER på NOK [redacted], sammenliknet med [IR + d].
- I [V + d] gruppen var både [V + d] og [DV + d] ikke dominert av andre behandlingsregimer: [DV + d] hadde en kostnad på NOK [redacted], 3,63 QALYs, og en ICER på NOK [redacted], sammenliknet med [V + d].
- I [P + d] gruppen var både [P + d] og [EP + d] ikke dominert av andre behandlingsregimer: [P + d] hadde en kostnad på NOK [redacted], og 0,81 QALYs. [EP + d] hadde en kostnad på NOK [redacted], 1,39 QALYs, og en ICER på NOK [redacted].

Det svært stor usikkerhet knyttet til disse resultatene, og vi har svært lav tillit til rangeringer av disse behandlingsregimene. Vi foreslår derfor å vektlegge sammenlikninger fra direkte estimater fra randomiserte studier, hvor slike finnes.

Resultatene av kost-nytteanalysen bør regnes som høyst usikre på grunn av mangel på tilgang til individdata samt usikkerheten som hefter ved resultatene fra nettverksmetaanalysen som inngår i de helseøkonomiske beregningene. Våre resultater kan ikke brukes til å fastslå den beste behandlingsrekkefølgen for pasienter med relapserende og/eller refraktær myelomatose.

Øyvind Hjertner, *overlege,* Avdeling for blodsykdommer, St. Olavs hospital og *førsteamanuensis,* Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU
Lars Asphaug, *forsker,* Oslo universitetssykehus (OUS) og Avdeling for helseledelse og helseøkonomi, UiO
Rhiannon Owen, *førsteamanuensis*, Health Data Science, Swansea University, UK

Sammendrag

Innledning

Myelomatose er den nest vanligste typen blodkreft, med nesten 450 nye tilfeller i Norge hvert år. Median alder ved diagnose er ca. 70 år, og sykdommen er svært sjelden blant personer under 30 år. Myelomatose kjennetegnes av ukontrollert vekst av plasmacellene i benmargen. Det er foreløpig ingen kur for myelomatose, og behandlingsmålet er å oppnå en forbedret overlevelse, fortrinnsvis med høy livskvalitet, og uten sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger.

Hensikt

Å undersøke klinisk effekt, sikkerhet, samt kostnadseffektivitet av sykdomsmodifiserende legemidler til behandling av myelomatose med tilbakefall (relapserende myelomatose), og/eller som er behandlingsrefraktær for minst en tidligere behandling (RRMM), satt i en norsk kontekst.

Effekt og sikkerhet

Metode

Vi har systematisk samlet og oppsummert evidens for klinisk effekt og sikkerhet for sykdomsmodifiserende behandling av RRMM, i henhold til PRISMA-reglene. Relevante publikasjoner fra randomiserte kontrollerte studier ble identifisert gjennom systematiske oversikter fra vår tidligere kartleggingsrapport, samt gjennom systematiske søk. Inklusjonskriterinene var personer over 18 år diagnostisert med myelomatose som enten var behandlingsrefraktære eller som hadde erfart ett eller flere tilbakefall. Behandlingen (intervensjonen) var medikamentene som er listet opp nedenfor; alene eller i kombinasjon med hverandre og/eller med et glukokortikoid som for eksempel deksametason, sammenliknet med ett av intervensjonsmedikamentene alene, eller i kombinasjon med hverandre, eller i kombinasjon med andre medikamenter. [3]

Legemiddelbehandlinger som er nevnt i oppdraget og i prosjektplan:

Fork.	Virkestoff
D	Daratumumab
E	Elotuzumab
F	Panobinostat (Farydak)
I	Iksazomib
Is	Isatuksimab
K	Karfilzomib
P	Pomalidomid
R	Lenalidomid (Revlimid)
V	Bortezomib (Velcade)

[3] *Behandlingsregimer kan bestå av opptil tre ulike legemidler i kombinasjon, ofte sammen med deksametason (d), og presenteres i teksten som forkortelser, f.eks. trippelregimet [DK + d] består av daratumumab (D), karfilzomib (K) and deksametason (d). Andre glukokortikoider enn deksamentason kan også brukes.*

De primære utfallsmålene var totaloverlevelse, helserelatert livskvalitet og alvorlige uønskede hendelser der totaloverlevelse var det viktigste primære utfallsmålet. Sekundære utfallsmål var progresjonsfri overlevelse, uønskede hendelser og avbrutt behandling på grunn av uønsket hendelse. Vi brukte vurderingen av risiko for systematiske skjevheter (risk of bias) fra den systematiske oversikten for studiene som vi hadde inkludert fra denne, og gjennomførte vår egen vurdering for de resterende studiene. Alle utfallsmål ble analysert i en nettverksmetaanalyse. Vi har presentert data for legemiddelbehandlinger nevnt i bestillingen, i tillegg til legemiddelbehandlinger som har blitt brukt som komparator i de inkluderte studiene. Vi vurderte tilliten til resultatene ved hjelp av GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) som uttrykkes som høy, middels, lav, og svært lav, avhengig av hvor stor tillit vi har til effektestimatene.

Resultat

Vi inkluderte 72 artikler fra 50 randomiserte, kontrollerte studier, som alle undersøkte effekt av ulike behandlingsregimer som inneholdt ett til tre sykdomsmodifiserende legemidler, og gjennomførte en komponent metaanalyse på opp til 34 randomiserte, kontrollerte studier, 12 873 randomiserte pasienter og 31 behandlinger.

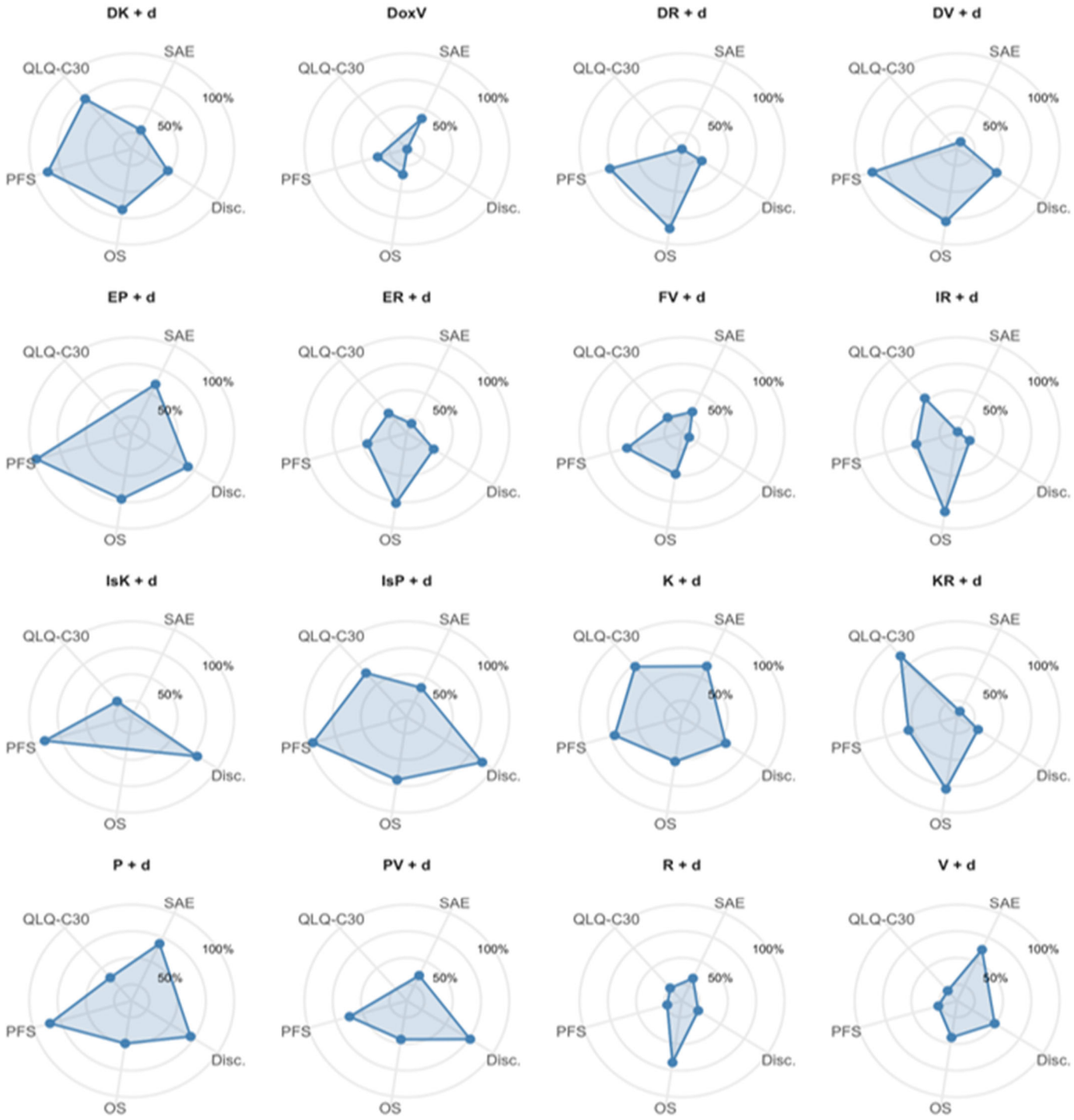
Radardiagrammene under illustrerer de samlede resultatene med hensyn på effekt og sikkerhet for hvert av behandlingsregimene på tvers av alle utfallsmål. Hvert enkelt radardiagram presenterer tilgjengelig P-score for de ulike utfallsmålene, for hvert behandlingsregime, som en polygon (farget). P-score uttrykker med gjennomsnittlig grad av sikkerhet at et behandlingsregime er overlegent alle andre inkluderte behandlingsregimer i den underliggende metaanalysen (det vil si med hensyn på ett enkelt utfallsmål, for eksempel totaloverlevelse). Uformelt tolkes dette som sannsynligheten for at et behandlingsregime er «best». Et behandlingsregime med en P-score nær 100% kan tolkes som å være overlegent (med hensyn på lenger overlevelse, bedre livskvalitet, færre alvorlige uønskede hendelser, lenger progresjonsfri overlevelse, eller færre avbrutte behandlinger som følge av uønskede hendelser) et behandlingsregime med lav P-score, nær 0%. I radardiagrammene vil behandlingsregimer med polygoner med større areal generelt sett være bedre enn behandlinger med polygoner med mindre areal. Denne tolkningen kan imidlertid være misvisende ettersom data ikke er tilgjengelige for alle behandlinger og utfallsmål. Det er derfor mulig for svært effektive behandlingsregimer å ha små areal i diagrammene som følge av manglende data. Ved sammenlikning av resultater for ulike behandlingsregimer bør man være varsom med å tolke effekt kun ut fra arealene i diagrammene.

Det er vanskelig å kunne slå fast om ett behandlingsregime overgår de andre når en tar hensyn til alle utfallsmål. Radardiagrammene for [P + d] er eksempler på legemiddelregimer som har store polygonareal i diagrammene. Dette burde indikere bedre effekt og sikkerhet enn behandlingsregimer med mindre areal, f.eks. [DR + d]. Når man ser nøyere på de individuelle P-scorene, finner man imidlertid at [P + d] har lavere P-score for totaloverlevelse enn [DR + d]. Basert på dette vil vi forvente lenger overlevelse ved behandling med [DR + d] enn ved [P + d]. Mens radardiagram kan være nyttige for å forstå balansen mellom effekt og sikkerhet, bør de ikke tolkes isolert, uten resultattabellene. Sammenlikning av de ulike behandlingsregimene vanskeliggjøres ytterligere som følge av at vår tiltro til resultatene varierer stort på tvers av behandlingsregimer og utfallsmål. Vi vurderte stort sett tiltroen til evidensen for at én behandling er bedre enn en annen, til å være lav eller svært lav, med enkelte unntak.

De seks legemiddelbehandlingene [EP + d], [IsP + d], [DK + d], [KR + d], [DR + d] og [ER + d] er eksempler på relevante behandlingsregimer for ikke-refraktære pasienter[4], som

[4] Vi presenterer også resultater for pasienter som er refraktære mot lenalidomid (R) og/eller bortezomib (V) i rapporten.

har gunstige hasard ratioer for totaloverlevelse, og som også er høyt rangert med hensyn på andre utfallsmål.

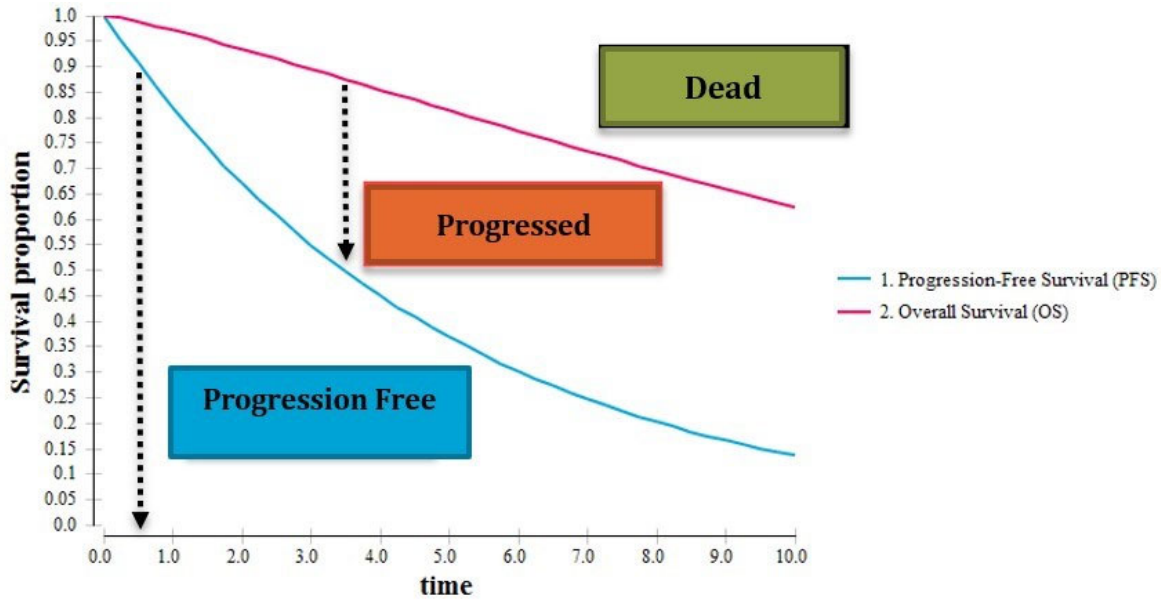


Radar diagram for behandlingsregimer relevante for ikke-refraktære pasienter
Radardiagrammene viser behandlingsregimer som er relevante for Norge. D: daratumumab, d: deksametason, Disc.: avsluttet behandling som følge av uønskede hendelser (risikoratio), Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, OS: totaloverlevelse (hasardratio), P: pomalidomid, PFS: progresjonsfri overlevelse (hasardratio), QLQ-C30: livskvalitet (forskjell i gjennomsnittsscore), R: lenalidomide, SAE: alvorlige uønskede hendelser (insidensrateratio), V: bortezomib. Radardiagrammene oppsummerer effekt og sikkerhet, men reflekterer ikke vurdering av tiltro til evidensen eller resultater av den helseøkonomiske analysen.

Helseøkonomisk evaluering

Metode

Vi utførte en kost-nytteanalyse av 13 behandlingsregimer for pasienter med RRMM, hvor helsegevinst ble målt i form av kvalitetsjusterte leveår (QALYs), kostnader i norske kroner (NOK) og resultatene ble presentert som kostnadseffektbrøker (incremental-cost-effectiveness-ratios, ICERs). Vi valgte å benytte en «partitioned survival analysis»-modell i TreeAge for å utføre analysen. Paritioned survival anlaysis brukes gjerne for å modellere kost-nytteforholdet for kreftbehandlinger fordi Kaplan-Meierplot av kurver for total dødelighet og progresjonsfri overlevelse fra kliniske studier kan brukes for å følge pasienter gjennom tre helsetilstander: Progresjonsfri, progrediert og død.



Overvelseskurver og helsetilstander i partition survival analysis
OS – PFS = Progressed, PFS = Progression Free, OS = Alive (Progressed + Progression Free)

Uten tilgang til individdata er det ikke mulig å framstille godt tilpassede overlevelseskurver for hvert behandlingsregime i modellen. I stedet benyttet vi en vanlig teknikk for kost-nytteanalyser der vi framstiller en overlevelseskurve for komparator-regimet i analysen for deretter å framstille tilsvarende kurver for de aktuelle behandlingsregimene ved å anvende hasard ratioer fra en metaanalyse på komparatorens overlevelseskurve.

Ettersom hasard ratioer fra total- og progresjonsfri-overlevelse ble hentet fra nettverksmetaanalysen i den kliniske effektdelen av denne rapporten, hadde vi ingen «komparator» i konvensjonell forstand. I en nettverksmetaanalyse kan alle behandlingsregimene ses på som «referansebehandlinger», fordi matrisen av resultater fra analysene genererer en hasard ratio for hvert behandlingsregime i forhold til alle andre behandlingsregimer som inngår i analysen. Basert på råd fra klinisk ekspertise, delte vi den økonomiske modellen inn i tre undergrupper, hver basert på ett av tre referanseregimer: lenalidomid (Evlimid) + deksametason [R + d], bortezomib (Velcade) + deksametason [V + d], og pomalidomid + deksametason [P + d].

[R + d] gruppen omfattet: [R + d] , [DR + d], [RK + d], [ER + d] og [IR + d].
[V + d]-gruppen omfattet: [V + d], [DK + d], [K + d], [FV + d] og [DV + d].
[P + d]-gruppen omfattet: [P + d], [EP + d] og [IsP + d].

Kostnader som inngikk i analysen inkluderte: 1) legemiddelkostnader, 2) tidsbruk for apotek- og pleiepersonale for forberedelse and administrering av medikamenter ved

injeksjon eller infusjon, 3) tidsbruk for legebesøk og prøver tatt ved rutinekontroller, og 4) pasientenes tids- og reisekostnader knyttet til behandlingen. Vi var ikke i stand til å inkludere kostnader som følge av alvorlige uønskede hendelser ettersom disse ikke var konsekvent rapportert fra de kliniske studiene. Dette hadde neppe vesentlig innflytelse på resultatene fordi disse kostnadene er lave sammenliknet med legemiddelkostnadene.

For å ta høyde for usikkerhet assosiert med variablene som inngikk i modellen (hasard ratioer, nyttevekt for livskvalitet og behandlingskostnader) kjørte vi modellen som en probabilistisk sensitivitetsanalyse med 10 000 tilfeldige trekk ved Monte Carlo-repetisjoner. Modellen gjorde det også mulig å beregne absolutt prognosetap – variabelen som brukes til å fastsette en sykdoms alvorlighetsgrad. Vi gjennomførte også en enveis sensitivitetsanalyse for å avklare hvilke av variablene som hadde størst innflytelse på resultatene.

Resultater

Vi rapporterer kost-nytte-resultater for behandlingsregimer i hver referansegruppe, som ikke var dominert av et annet behandlingsregime. En behandling regnes som dominert hvis den har høyere totalkostnader og gir lavere helsegevinst en annen behandling.

I [R + d] gruppen var [R + d] det behandlingsregimet som hadde lavest kostnader, NOK [redacted], med en helsegevinst på 2,90 QALYs . Bare to andre behandlingsregimer var ikke dominert av andre behandlingsregimer: [IR + d] hadde en kostnad på NOK [redacted], 3,82 QALYs, og ICER på NOK [redacted], sammenliknet med [R + d]. [DR + d] hadde en kostnad på NOK [redacted], 4,31 QALYs, og en ICER på NOK [redacted], sammenliknet med [IR + d]. I [V + d] gruppen var både [V + d] og [DV + d] ikke dominert av andre behandlingsregimer: [DV + d] hadde en kostnad på NOK [redacted], 3,63 QALYs, og en ICER på NOK [redacted], sammenliknet med [V + d]. I [P + d] gruppen var både [P + d] og [EP + d] ikke dominert av andre behandlingsregimer: [P + d] hadde en kostnad på NOK [redacted], og 0,81 QALYs. [EP + d] hadde en kostnad på NOK [redacted], 1,39 QALYs, og en ICER på NOK [redacted]. I tillegg til kost-nytteresultatene gav den helseøkonomiske analysen estimater for gjennomsnittlig absolutt prognosetap for behandlingsregimene i hver referansegruppe. Disse var relativt like i hver referansegruppe: fra 12,46 til 14,95 tapte friske leveår.

Diskusjon

Effekt og sikkerhet

Rapporten har begrenset evidens for hvert av behandlingsregimene. Ettersom de inkluderte studiene definerte frakoblede nettverk, måtte vi bruke komponent nettverksmetaanalyse, og vi kunne derfor ikke formelt teste antakelsen om at behandlingsregimene kan modelleres på denne måten. Inklusjon av umodne data i analysene kan potensielt ha introdusert bias i rapporten som følge av selektiv rapportering. Det er sannsynlig at modnere data vil kunne føre til andre metaanalyse resultater, og sikrere antakelser om evidensen.

De fleste inkluderte RCTer er internasjonale studier, hovedsakelig er gjennomført i Nord-Amerika og Europa. Resultatene for totaloverlevelse ved behandling med behandlingsregimene [IR + d] og [DV + d] er imidlertid kun basert på én liten, kinesisk studie, og én stor internasjonal studie, hvor det var forskjeller i behandlingen som ble tilbudt pasienter med sykdomsprogresjon, noe som gjør det vanskelig å tolke resultatene. Det var også etniske og andre forskjeller i studiepopulasjonene. Det er rapportert etniske forskjeller i insidens av myelomatose og sykdomsaggressivitet. I tillegg har etnisitet vist seg å påvirke legemiddelrespons i kreftbehandling ved andre kreftformer. Vi vet imidlertid ikke om eller i hvilken grad dette også gjelder for RRMM. På bakgrunn av dette bør resultatet vårt for totaloverlevelse tolkes med forsiktighet.

Ideelt sett bør fremtidige studier direkte sammenlikne mer effektive trippelregimer fremfor å bruke mindre effektive dobbelregimer som kontroll. Det kan være vanskelig å gjennomføre overlegenhetsstudier med tilstrekkelig styrke dersom man skal sammenlikne behandlingsregimer med veldig lik effekt, men ikke-underlegenhetsstudier kan være nyttige.

Helseøkonomisk evaluering

Det er betydelig usikkerhet knyttet til resultatene fra den helseøkonomiske analysen. Noe av denne usikkerheten skyldes at vi måtte basere oss på resultatene fra nettverksmetaanalysen for beregning av de kliniske effektene av de forskjellige behandlingsregimene. Kildene til usikkerhet i nettverksmetaanalysen er beskrevet over. I tillegg er det usikkerhet knyttet til metodene vi benyttet for å beregne overlevelseskurvene for referansebehandlingene. Mangelen på tilgang til individdata medførte at vi ikke kunne ta høyde for korrelasjon mellom progresjonsfri og total overlevelse. Dette er viktig fordi det begrenser vår mulighet til å tilpasse de delene av overlevelseskurvene som går utover studieperiodene. I den grad vi ikke var i stand til å ta høyde for dosereduksjoner i løpet av behandlingen kan vi også ha overestimert behandlingskostnadene.

Konklusjon

Det er ikke mulig å trekke klare, korte konklusjoner, av flere årsaker, inkludert høy grad av usikkerhet på tvers av de fleste resultatene; behov for samlet vurdering av flere ulike utfallsmål; samt ulike hensyn på tvers av subgrupper av pasienter (f.eks. pasienter som er refraktære mot ulike legemidler). Ingen av behandlingsregimene utpeker seg som bedre enn de andre med hensyn på alle utfallsmål. De seks legemiddelbehandlingene [EP + d], [IsP + d], [DK + d], [KR + d], [DR + d] og [ER + d] er eksempler på relevante behandlingsregimer for ikke-refraktære pasienter, som ser ut til å ha gunstige hasard ratioer for totaloverlevelse, og som også er høyt rangert med hensyn på andre utfallsmål. Det er imidlertid viktig å merke seg den store usikkerheten i kunnskapsgrunnlaget for disse resultatene. Vi foreslår derfor å vektlegge sammenlikninger fra direkte estimater fra randomiserte studier, hvor slike finnes.

Kost-nytteresultatene må vurderes innenfor rammene av hver referansegruppene, ettersom sammenlikning av behandlingsregimer ikke ble gjort på tvers av referansegruppe. I alt var det kun sju behandlingsregimer som ikke var dominert av andre behandlingsregimer: [R + d], [IR + d] og [DR + d] i [R + d]-gruppen; [V + d] og [DV + d] i [V +d]-gruppen; og [P + d] og [EP + d] i [P + d]-gruppen. ICER for disse behandlingsregimene varierte mellom NOK [redacted] og NOK [redacted]. Absolutt prognosetap for pasienter med RRMM var mellom 12 og 15 tapte friske leveår. Det er høy grad av usikkerhet knyttet til resultatene av kost-nytteanalysen.

Preface

This Health Technology Assessment (HTA) was commissioned by the Regional Health Authorities (RHA) forum: The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway (Bestillerforum for Nye Metoder).

The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) was commissioned by the RHA forum to perform a full health technology assessment on the pharmacological treatment of multiple myeloma. The commission was based on a proposal submitted by NIPH, the Norwegian Medicines Agency and Sykehusinnkjøp HF. Upon starting the work, it became evident that the commission was too vague, especially in terms of which multiple myeloma population should be included in the HTA (e.g., newly diagnosed patients eligible for stem cell transplantation, newly diagnosed patients not eligible for stem cell transplantation, or patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma). Based on a recommendation by NIPH, the RHA forum gave NIPH a sub-commission to map the evidence of systematic reviews for the different multiple myeloma populations. The original commission was subsequently revised to a full HTA on the pharmacological treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma, with a focus on drugs and drug combinations that are relevant in Norway. This HTA includes an assessment of clinical efficacy and safety, and a health-economic analysis of the pharmacological treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma.

The internal working group consisted of:

- Ingrid Kristine Ohm, *researcher – effect and safety*
- Liv Giske, *senior researcher – effect and safety*
- Christopher James Rose, *statistician*
- Arna S. Desser, *health economist, project leader*
- Fawaz Tariq Chaudhry, *health economist*
- Gunn Eva Næss, *information specialist*
- Atle Fretheim, *research director*

In addition, the following have also contributed to the work:

External group members:

- Fredrik Schjesvold, Head of Oslo Myeloma Center, Oslo University Hospital.
- Mats Irgen Olsen, Department of Hematology, University Hospital of North Norway.
- Einar Haukås, Department of Blood and Cancer Diseases, Stavanger University Hospital.
- Olav Ljosne, patient representative, Blodkreftforeningen.

Reviewers – internal (at NIPH):

- Kjetil Gundro Brunberg, *unit director (reviewed the whole report)*
- Elisabet Vivianne Hafstad, *information specialist (reviewed the search strategy)*
- Vida Hamidi, *health economist (reviewed the health-economic analyses)*

Reviewers – external:

- Øyvind Hjertner, *Chief physician,* Department of Hematology, St. Olav's University Hospital and *Associate Professor*, Department of Clinical and Molecular Medicine, Norwegian University of Science and Technology
- Lars Asphaug, *researcher,* Oslo University Hospital and Department of Health Management and Health Economics, University of Oslo
- Rhiannon Owen, *Associate Professor,* Health Data Science, Swansea University, UK

Acknowledgements
We would like to thank Anna Lien Espeland for her work on health economical analysis.

Conflicts of interest
All authors, external group members and reviewers have completed a conflicts of interest form, and no conflicts of interest have been reported.

We will emphasise that although the external experts and reviewers have contributed with valuable input and comments, NIPH is solely responsible for the content of this report.

Kåre Birger Hagen	Atle Fretheim	Arna S. Desser
Department director	*Research director*	*Project coordinator*

Introduction

Multiple Myeloma

Multiple myeloma, the second most common type of blood cancer, affects plasma cells in the bone marrow. Plasma cells are a type of white blood cell that produce immunoglobulins, which are complex proteins also known as antibodies. Myeloma cells (malignant plasma cells) produce abnormal M-proteins (monoclonal proteins) rather than normal, functioning antibodies. Clinical important manifestations of multiple myeloma include anemia, osteolytic bone lesions, kidney failure and hypercalcemia.Age and previous monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) are the most important risk factors for the disease (1). Approximately 450 new cases of myeloma are diagnosed annually in Norway. The median age at diagnosis is approximately 70 years, and incidence is rare among individuals under age 30 (2).

Multiple myeloma is often first suspected when patients experience skeletal pain, anemia, frequent respiratory or other infections, poor kidney function, or elevated calcium levels in the blood (hypercalcemia). Diagnosing multiple myeloma that will require treatment[5] involves a bone marrow or tumor biopsy to confirm the presence of malignant plasma cells and tests to confirm incidence of one or more CRAB criteria: C: hypercalcemia, R: kidney (renal) damage, A: anemia, and B: bone damage involving bone lesions or low bone density (3).

Because there is currently no cure for myeloma, the goals of initial and subsequent treatments are to prolong life, to achieve as strong a response as possible without unacceptable side effects, and to maintain the patient's quality of life at as high a level as possible throughout treatment. Norwegian guidelines recommend the most effective available treatment, given at the dose recommended in supporting clinical studies, based on a patient's age, overall health, and response to earlier rounds of treatment. Dosages can be adjusted downwards in response to side effects. Patients generally require continuous treatment over their remaing lifetime, with a possibility of short periods without treatment (3).

The initial choice of treatment for multiple myeloma is based on patient age. Individuals under age 70 are usually offered high-dose chemotherapy with an autologous stem cell transplant (ASCT, transplant with patient's own stem cells). The treatment consists of five phases: 1) induction, i.e., treatment with myeloma directed

[5] In addition to myeloma requiring treatment, there are two categories of myeloma ('smoldering multiple myeloma' and MGUS) in which no CRAB criteria are present, but where there is evidence of monoclonal proteins in bone marrow. MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) is a non-cancerous condition that is considered a precursor of myeloma. There is a 1% annual risk that MGUS will progress to multiple myeloma. Smoldering multiple myeloma (SMM) is diagnosed when levels of monoclonal protein in bone marrow exceed the MGUS cut-off level but are below the level at which multiple myeloma is diagnosed. SMM patients have an annual 10% risk of developing active MM within the first five years, and an annual risk that declines to 3% over the next five years, and to 1%-2% over the 10-year period after that. [2] In Norway, regular follow-up is recommended for MGUS and SMM patients.

drugs intended to achieve maximum response without negatively effecting stem cell harvesting, 2) stem cell harvesting, 3) ASCT, 4) consolidation, often a repeat of the induction treatment, and 5) maintenance. Treatment involving stem cell transplantation may also be appropriate for very healthy and motivated individuals over age 70 (3).

Patients over age 70 or individuals who cannot tolerate or do not wish to undergo the ASCT process are treated with chemotherapy and combinations of medications that inhibit plasma cell division in bone marrow. Patients under active treatment can often be treated at home with regular outpatient follow-up.

Pharmacological treatment of multiple myeloma has advanced greatly during the past decades, as several new disease modifying agents with various mechanisms of action have been developed and approved (4). The variety of these new agents have drastically increased myeloma patients' survival rate, but also pose a challenge given the complexity of the treatment strategies (4, 5). Therapy often relies on treatment regimens containing one or more disease modifying agents, often in combination with glucocorticoids such as dexamethasone (3). The following drug groups and specific disease modifying agents are used to treat relapsed, refractory multiple myeloma (RRMM):

- Proteasome inhibitors (PI)
    - Bortezomib, ixazomib, carfilzomib
    - Ending: -*zomib*
- Immunomodulatory imid drugs (IMiD)
    - Lenalidomide, pomalidomide
    - Ending: - *lidomide*
- Monoclonal antibodies (mAb)
    - Daratumumab, elotuzumab, isatuximab
    - Ending: -*mab*
- Histone deacetylace inhibitors
    - Panobinostat
    - Ending: -*inostat*

Both groups of newly diagnosed patients can experience disease remission, symptom relief, and increased survival. Patients experiencing side effects from treatments receive medications to relieve symptoms and pain. Radiation therapy can also be used either therapeutically or to control pain.

The large and growing number of potential treatment options, involving either a single drug or combinations of multiple drugs, has resulted in complex decisions about treatment paths when patients experience a relapse or become resistant to the current treatment (refractory disease). The objective of this project is to determine the clinical efficacy, safety, and cost-effectiveness of treatments for patients with relapsed, refractory multiple myeloma in a Norwegian context in order to facilitate decision-making within the context of priority setting criteria in the Norwegian healthcare system.

Priority setting in Norwegian health care

Principles for priority setting in the Norwegian health care sector have evolved over the past 30 years based on recommendations from a series of government

commissions.[6] Currently, there are three priority criteria for use in HTA at the group level[7]: the benefit criterion, the resource criterion, and the severity criterion (6).

- The benefit criterion: The greater the health benefit of an intervention, the greater its priority in the health sector. Health benefit is measured in healthy life years and expressed in terms of quality-adjusted life-years (QALYs).
- The resource criterion: The fewer resources an intervention requires, the greater the priority of the intervention.
- The severity criterion: The greater the severity of a disease/condition, the greater the priority of the intervention(s) used to treat it. Severity is quantified as "absolute shortfall", which is the number of health life years lost if a suggested treatment is not provided. In the context of a health technology assessment it is the difference between expected QALYs remaining for a healthy individual who is currently the same age as the mean age of patients undergoing treatment and the prognosis for expected QALYs at diagnosis of patients who don't receive treatment.

In addition to the three priority criteria, decision-makers considering health technology assessments have the discretion to consider other information, particularly the quality and uncertainty of evidence, and the potential budget consequences of an intervention (6).

Although this report is divided into separate sections—one examining clinical efficacy and safety results and the other providing the health economic analysis – it should be noted that these sections must be considered together in order to evaluate the treatments under consideration in terms of the three priority criteria. The clinical efficacy and safety section of this report provides the necessary information for establishing the clinical benefit of treatments in terms of gains in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), and safety considerations. The health economic evaluation section includes that information in the health economic model, along with the cost of resources used in treatments, to determine health gains measured in terms of quality-adjusted life-years, and severity, measured in terms of absolute shortfall.

Patient perspectives

Multiple myeloma is a disease that impacts heavily on the quality of life of patients who are diagnosed with it, both due to the illness itself, and its treatment. Coming to terms with a shortened life expectancy and the change in daily life is challenging, although there is much variation in how patients handle it. Most people have barely heard of the disease before, and the uncertainties around prognosis and treatment can be difficult for both the patients and the surroundings.

Information is key for myeloma patients, which means that much effort should be put into ensuring that they receive and understand the information that is presented by health care staff. The patient organization in Norway (Blodkreftforeningen) recommends that patients avoid attending hospital and treatment appointments alone, to increase the chance that all information is received and understood.

The patient representative in our expert group (Olav Ljøsne, Blodkreftforeningen) has pointed out that many multiple myeloma patients are concerned about the time it takes for new treatments to be available in Norway, i.e., that it takes too long time for a drug

[6] A report by the Norwegian Ministry of Health and Care Services (ref) provides an excellent summary of the development of priority setting in the Norwegian health care sector and the rationale behind current priority setting criteria.

[7] The same priority criteria for decisions at the clinical (individual patient) level, but the definitions for what constitutes benefits and severity are textual descriptions rather than quantitatively defined criteria that apply for group level decisions. (ref – same as footnote 6)

that has been developed to be made available for patient treatment. Patients are also concerned about the "*focus by authorities on cost and not on the individual benefit to the patients*", and that the variation in medical needs across individuals is not taken sufficiently into consideration. Furthermore, although myeloma patients "*are aware of challenges and uncertainty with new treatments*", the risk with trying new treatments is often seen as less of a problem than the disease itself.

Since the only known effective treatment for multiple myeloma is medication, access to effective treatment is of utmost importance for the patients, also with regards to quality of life. Our patient representative has emphasized the need for flexible approaches, e.g. allowing the use of "*new treatment at an earlier line than defined initially (often new medicine is approved for 4th or 5th line, while it may have good known/better effect at an earlier stage in the treatment process …)*".

Clinical efficacy and safety

METHODS

This health technology assessment (HTA) has been conducted in accordance with our project plan (*Appendix 2*) and the National Institute of Public Health's handbook, "Slik oppsummerer vi forskning" (7). We also used the PRISMA NMA checklist for reporting a systematic review involving a network meta-analysis, in our work outlining this HTA (*Appendix 4*).

Objective

To statistically characterize the relative efficacy and safety of the included treatments and to assess certainty of evidence.

Inclusion criteria

The inclusion criteria are presented in *Table 1* with OS being our main primary outcome.

Table 1: Inclusion criteria

PICOS	Inclusion
Population	Relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM), i.e., individuals over 18 years, diagnosed with multiple myeloma who *either* are refractory to treatment, *or* have experienced one or more relapses
Intervention	Treatment with any of the following drugs, alone or in combination with each other and/or with glucocorticosteroids (e.g., dexamethasone, or prednisone): • Bortezomib (Velcade) • Carfilzomib (Kyprolis) • Daratumumab (Darzalex) • Elotuzumab (Empliciti) • Ixazomib (Ninlaro) • Isatuximab (Sarclisa) • Lenalidomide (Revlimid) • Panobinostat (Farydak) • Pomalidomide (Imnovid)
Comparison	• All intervention-drugs alone or in combination with each other, or in combination with other drugs • Placebo • Standard treatment • Glucocorticosteroids, e.g., dexamethasone, and prednisone
Outcome	Primary • Overall survival (OS) • Quality of life (QoL) • Severe adverse events (SAE) Secondary • Progression-free survival (PFS) • Adverse events (AE) • Discontinuation due to adverse events

Study design	• Systematic reviews based on randomised, controlled trials (RCTs) • RCTs

Literature search

From systematic reviews

We used the systematic reviews included in our published mapping review of March 2020 (8) as the basis to identify randomized, controlled trials (RCT) that were considered relevant for our HTA. In the mapping review, the search for systematic reviews were executed by a research specialist in February 2020 and was performed in Epistemonikos, using only the search term "myeloma".

Search for RCTs

In addition to RCTs identified through systematic reviews, we performed separate searches for eligible, published, and ongoing RCTs. An information specialist defined and processed the search terms in collaboration with the researchers of the team and put terms together in a search strategy (*Appendix 3*). The search strategies used a combination of controlled terms, i.e., Medical Subject Headings (MeSH), Emtree terms, as well as free-text terms with various synonyms that reflect the concepts of the population: "multiple myeloma", and the generic names of relevant pharmaceuticals as listed in our inclusion criteria (*Table 1*). The search was conducted in MEDLINE (Ovid) and Embase (Ovid) and included filters for study design (RCT) and publication year (published after 2017). The search was first conducted in February 2020 ("search 1") and then updated in September 2020 ("search 2"), March 2021 ("search 3"), and January 2022 ("search 4"). Before the third search, we contacted relevant firms to confirm that there were no additional publications that met our inclusion criteria. The search strategies are detailed in *Appendix 3*.

Searching for ongoing studies

In the database clinicaltrials.gov we limited the search strategy to relapsed or refractory Multiple Myeloma. We limited the recruitment status to "not yet recruiting," "recruiting," "enrolling by invitation," and "active, not recruiting." We limited the trial phase to phase two or three. In the WHO ICTRP Search Portal database, we also limited the search strategy to relapsed or refractory Multiple Myeloma. However, we selected ALL for recruiting status because of the limited options provided by the database, but then excluded the studies from clinicaltrials.gov (based on their NCT-number). There was also a trial limitation here for phase two or three. Finally, in the database EU Clinical Trials Register, there was also a limitation made in the search strategy for relapsed or refractory Multiple Myeloma. In the trial status, we selected only the ongoing studies. In this final database, we also limited the trial phase to phase two or three. The search for ongoing studies was updated in May 2022. In this update, we searched in the WHO ICTRP Search Portal database with equal limitations as above, the search period being from June 2021 until May 2022. The update also included a search in the Clinical Trials database. The limitation to relapsed or refractory Multiple Myeloma was maintained, but we did some minor changes in the limit selection on the left side menu in the database. We limited to the following filters under Recruitment: Not yet recruiting, recruiting, enrolling by invitation, active not recruiting, unknown status. We also limited the Study type to Interventional. The search strategies are detailed in *Appendix 4*.

Article selection

The studies included in this HTA were selected in a two-step process. In both steps, two persons worked independently, assessing articles against the inclusion criteria (*Table 1*). In the first step, two persons read all titles and abstracts retrieved either through the systematic reviews of our mapping review, or by the literature search. In the second step, all selected references were read in full text by the same two persons to decide which should be included in the HTA. Any disagreements throughout this work were resolved either through discussion or by consulting a third researcher.

References from systematic reviews

One researcher extracted all publications listed in the 13 systematic reviews (9-21) included in our mapping review (8). These references were then imported to Covidence (22) for screening of title and abstract (step one) and full text (step two).

References from search

References from our searches were imported to Rayyan (23) for screening of title and abstract (step one). The selected references were then imported to Covidence (22) for full text screening (step two).

Risk of bias assessment in included studies

References from systematic reviews

One researcher went through all the systematic reviews from which we included RCTs with regards to risk of bias assessment. We found that one of the systematic reviews: Maiese et al (13) had assessed risk of bias using the Cochrane risk of bias tool (24) for several of our included studies. As such, we have used the authors' risk of bias assessment for these studies.

References from search

For those references where risk of bias was *not* assessed in Maiese et al (13), we performed our own risk of bias assessment. Two researchers independently assessed the studies using the Cochrane risk of bias tool (24). Each study was rated as being at low, unclear, or high risk of bias on seven domains: selection bias (random sequence generation and allocation bias), performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias, and other bias. Any disagreements were resolved through discussion or by consulting a third researcher.

Data extraction

One researcher extracted relevant data from full-text articles to Covidence (22). The extracted data were then verified by a second researcher. Disagreements were resolved through discussion, or by consultation with a third researcher or other members of the project team. For two studies providing quality of life (Qol) data (25, 26), we extracted data points from figures showing changes over time in the reported QoL index domains using WebPlotDigitizer (27). Data exported from Covidence for meta-analysis were also checked by the statistician. We planned that a second researcher would check any data that needed to be converted by the statistician; in practice, rather than checking individual data, two researchers reviewed statistical analyses for obvious omissions and problems.

Table 2 shows which data were extracted (where possible) for each included study:

Table 2: Data extracted from included studies

About	Information extracted
The study	Authors, publication year, study design, country, clinical trial identification number, eligibility criteria, follow-up time, funding source (industry or non-industry).
The participants	For each trial arm and each outcome: numbers of participants randomized; numbers of participants included in analyses; average age; percentage of participants who were female; percentage of participants who were Caucasian; diagnosis; disease severity at baseline; percentage of participants who had received previous treatment (including stem cell treatment); average number of relapses.
The treatments*	For each trial arm: name of treatment (including combinations); posology (incl. dose level, frequency, duration, and route of administration).
The outcomes	For each pairwise comparison and each outcome: name of relative treatment effect estimate (e.g., HR, RR, OR); point estimate; name of measure of precision (e.g., 95% CI, SE, SD); precision (e.g., limits of the 95% CI).
The analyses	For each pairwise comparison and each outcome: analysis method (e.g., Cox regression, GLM); for cross-over and cluster studies, whether a unit of analysis error was made.

** Interventions and comparators.*
CI: confidence interval, HR: hazard ratio, OR: odds ratio, RR: risk ratio, SD: standard deviation, SE: standard error

For studies reporting on the same participants (e.g., extension studies), we extracted data with the longest follow-up, to avoid "double counting." In the case of cross-over studies with unit of analysis errors or failure to account for carry-over effects, we extracted data for the first period only.

To preserve the randomization used in the included studies and to model the policy of recommending a particular treatment (rather than adhering to it), we extracted and analyzed data following the intention-to-treat (ITT) principle, i.e., all randomized patients were counted and analyzed in the trial arms to which they were allocated. We extracted results for "modified intention-to-treat analyses" if we judged that the method used would provide similar estimates to an ITT analysis. As planned, we excluded "per protocol" results.

Where relative treatment effect estimates were not provided by the included studies or could not be extracted, we imputed relative treatment effects as described in the next section.

While we prespecified the scales of measurement on which we anticipated we would perform each meta-analysis, we planned to use alternatives if necessary. This was the case for the grade 3 and 4 severe adverse events outcome (SAE). We anticipated measuring relative treatment effect for this outcome using risk ratios (RRs) of one or more SAE. However, we chose to use incidence rate ratios (IRRs) instead. We chose this approach because there was more complete data available on numbers of SAEs (rather than numbers of patients experiencing SAEs, as required for RR), and because duration of follow-up varied sufficiently among the included studies that we doubted risk ratios would have similar interpretations across trials. The Analyses section describes how we imputed IRRs for SAE and the possible limitations of the approach. We treated data for any adverse events (AEs) in the same way, though chose not to present a meta-analysis for this outcome, as explained in the following section. Relative treatment effects were extracted or imputed from data presented in primary studies; we did not use data from systematic reviews or published meta-analyses in our meta-analyses, to avoid "double counting" patients.

Analyses

Treatment definition

To perform meta-analysis, it is necessary to define the treatments (i.e., the interventions and comparators). This is especially important in NMAs because these definitions determine the network topology (i.e., the treatments that have been directly compared by the included studies). We planned to define a treatment as a unique combination of a nonproprietary active drug name (e.g., bortezomib) and its posology (dose level, frequency, and route of administration), or, for combinations of active drugs, a unique combination of such.

Because we included relatively few studies, it was not possible to define the treatments as planned, as this would have resulted in a network with few if any connections. Instead, we followed an approach similar to those used in several other meta-analyses (12, 18) and defined a treatment as a unique combination of cytostatic drugs, i.e., we did not distinguish between different dosages, routes of administration etc. Further, to form connected networks and facilitate multiple treatment comparison, we chose to define treatments as combinations of components, as described in the next paragraph. This facilitates NMA of disconnected networks, as described in the meta-analysis section below.

We defined a component to be either a unique combination of specific cytostatic drugs (similar to our original plan) or a glucocorticosteroid (i.e., dexamethasone or methylprednisolone). This leads to a distinction between the treatments bortezomib (used alone) and bortezomib plus a glucocorticosteroid (used together), for example. As a treatment component can comprise multiple drugs, we use abbreviated names as is common in the literature. *Table 3* specifies all treatments (i.e., component combinations) identified after data extraction, along with the abbreviations we use. Note that some treatments or components may not be included in a specific NMA, for example, due to insufficient or incomplete data.

Table 3: Definition of treatment regimens and abbreviations

Treatment regimens	Abbreviation†
Observation	Observation
Bevacizumab and bortezomib	BevV
Bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone	CyV + d
Bortezomib and dexamethasone	V + d
Bortezomib	V
Bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin	DoxV
Bortezomib, thalidomide and dexamethasone	VT + d
Bortezomib and vorinostat	VorV
Carfilzomib and dexamethasone	K + d
Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone	KR + d
Carfilzomib	K
Dexamethasone	d
Daratumumab and methylprednisone	D + d
Daratumumab, bortezomib and dexamethasone	DV + d
Daratumumab, carfilzomib and dexamethasone	DK + d
Daratumumab, lenalidomide and dexamethasone	DR + d
Daratumumab, pomalidomide and dexamethasone	DP + d
Daratumumab	D
Elotuzumab, bortezomib and dexamethasone	EV + d
Elotuzumab, lenalidomide and dexamethasone	ER + d
Elotuzumab, pomalidomide and dexamethasone	EP + d
Isatuximab	Is
Isatuximab and dexamethasone	Is + d
Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone	IsK + d
Isatuximab, pomalidomide and dexamethasone	IsP + d
Ixazomib, lenalidomide and dexamethasone	IR + d
Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone	CyR + d
Lenalidomide and dexamethasone	R + d
Panobinostat, bortezomib and dexamethasone	FV + d
Pembrolizumab, pomalidomide and dexamethasone	PemP + d
Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone	PV + d
Pomalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone	CyP + d
Pomalidomide and dexamethasone	P + d
Pomalidomide	P
Siltuximab and bortezomib	SV
Selinexor, bortezomib and dexamethasone	SeV + d
Tabalumab, bortezomib and dexamethasone	TabV + d
Thalidomide and dexamethasone	T + d
Venetoclax, bortezomib and dexamethasone	VenV + d

That we do not distinguish treatments by posology means that we were unable to include in the meta-analysis studies that *only* compared posologies of the same drug or drug combination. For example, a two-arm study that compared low versus high doses of the same drug could not be included in meta-analysis because, from the perspective of our treatment definition, it is a comparison of two identical treatments. While our meta-analyses are therefore unable to provide synthesized evidence about dose and other aspects of posology, it is possible to narratively summarize such differences.

Imputation

Point estimates of treatment effect and statements of precision (e.g., standard errors or confidence intervals) are necessary for meta-analysis but were not published or could not always be extracted for all outcomes. We therefore imputed these where necessary, as described below. Estimates of hazard ratios (HR) for OS and PFS were usually available, as these were typically prespecified endpoints of the included studies. We did not plan to impute HRs from statements of median survival and did not do so.

If standard error was not available, we imputed it where possible from an extracted confidence interval (after transforming to an appropriate scale, such as log HR) or from a *p*-value using standard Cochrane methods (28). If a study included arms that compared different posologies of the same drug or a drug combination with distinct drugs or drug combinations, we followed the recommended approach from the Cochrane handbook and combined arms to create the necessary comparisons (29). For the QoL outcome, we meta-analyzed difference in mean EORTC QLQ-C30 score (a composite of several QoL indicators). Reporting on this outcome was relatively poor compared to the "hard" outcomes such as OS. Usable point estimates were available for arm-wise means, but statements of precision (e.g., standard errors or confidence intervals) were often lacking or unsuitable for use in meta-analysis. Where practicable, we imputed standard error on difference in mean score by assuming a common standard deviation for all included studies. This assumed value was taken from Stewart 2015 (30). To evaluate whether this approach is reasonable, we used the imputed standard errors to compute statements of precision corresponding to those published in some of the included studies on QoL. For example, we used an imputed standard error to compute the *p*-value that the study would have reported under the assumption that our standard error was the same as in the study, and then compared that value to the published *p*-value. Where it was possible to make these comparisons, there was reasonable agreement. However, our approach can only provide approximate standard errors on difference in mean EORTC QLQ-C30 score, so our meta-analytical estimates for this outcome should be interpreted cautiously with this limitation in mind.

As described in the data extraction section, we meta-analyzed SAEs and AEs using IRR. IRRs were not reported by the included studies, so it was necessary to impute using the available information. An incidence rate is expressed in units of number of events per unit time per patient (e.g., SAEs per 1000 patient-years). An IRR is simply the ratio of two such rates (and is therefore unitless). IRR can be estimated from numbers of events (which were published and extracted) and total exposure times (which were not published). It is not appropriate to impute total exposure as the product of sample size and trial duration because some patients die or are otherwise lost to follow-up during a trial: this approach could result in IRR being heavily biased in favor of an ineffective treatment on which few events are observed because patients are not alive to experience them. We imputed expected total exposure (and hence point estimates of IRR) as follows. Let e_1 and e_2 denote the number of events in arms 1 and 2, n_1 and n_2 denote the number of patients randomized to arms 1 and 2, and $\mathrm{E}[T_1]$ and $\mathrm{E}[T_2]$ denote expected OS in arms 1 and 2. The total exposure times under the two treatments can be approximated by $n_1\,\mathrm{E}[T_1]$ and $n_2\,\mathrm{E}[T_2]$. A point estimate on IRR can then be imputed using:

$$IRR \approx \frac{e_1/n_1E[T_1]}{e_2/n_2E[T_2]} = \frac{e_1n_2E[T_2]}{e_2n_1E[T_1]}$$

The expected OS are unknown, but the ratio $\mathrm{E}[T_2]/\mathrm{E}[T_1]$ can be imputed using a HR for OS under the assumption that survival times follow distributions that are approximately exponential. The distributions are unlikely to be exactly exponential, so the approach can be expected to introduce some bias to estimates of IRR. However, we judged the imputation necessary because, given that SAE is a patient-important

outcome, we considered it preferable to perform a limited evidence synthesis than no evidence synthesis. Standard error on IRR (used to obtain confidence intervals in the meta-analysis) is a function of event counts e_1 and e_2. That is to say it is independent of the sample sizes and the imputed ratio of mean survival times and is not subject to bias due to the assumptions made above. Because our estimates of HR for OS are subject to uncertainty (e.g., due to the sampling error in the original studies), we propagated this error to the standard error on IRR to account for the additional uncertainty (i.e., to ensure that confidence intervals on IRR are not excessively precise). This likely also has a mitigating effect on the assumption that survival times are approximately exponentially distributed.

We used the same approach to impute IRRs for AEs. As this outcome is less relevant for the health economic analysis, and AEs are, by definition, less important than SAEs, we chose not to report this data to limit the degree to which the imputation described above may lead to misinterpretation.

Finally, we imputed risk ratios for discontinuation due to adverse events following standard Cochrane procedures (28).

Missing data and unit of analysis errors

We planned not to impute missing outcome data (i.e., for patients lost to follow-up) and did not do so. We planned to account for possible bias that missing outcomes may have introduced into the data extracted from the included studies in our risk of bias and GRADE assessment.

With respect to the outcomes whose relative treatment effects had to be imputed from extracted data (i.e., QoL, SAE, AE, and discontinuation), we did not attempt to account for possible unit of analysis errors to adjust for randomization above the level of patient), which would require additional assumptions about intraclass correlations.

Statistical analyses

Except as explained, we performed all statistical analyses as planned in our protocol (*Appendix 2*) (31).

Studies included in the statistical analyses

Some studies with more than two arms could not be included in meta-analysis because they compared different posologies of the same treatment (i.e., were comparisons of identical treatments under our treatment definition). The remaining studies with more than two arms were reduced to single comparisons using the method described in the Imputation section.

Assessment of possible publication bias

We planned to assess the possibility of publication bias for each primary outcome using funnel plots, however this was not possible due to the small number of included studies and lack of support for "comparison-adjusted" funnel plots under the meta-analysis model and software used (detailed below). We are therefore unable to comment on the degree to which studies may have been published or withheld because they showed favorable or unfavorable results.

Network meta-analysis

We planned to use contrast- or arm-wise network meta-analysis (NMA), or component NMA if we were unable to define treatments as planned. The latter was indeed the case. Further, the networks of evidence for all outcomes were disconnected and the use of component NMA allowed us to address this issue, as explained below in the next section.

NMA is a nontrivial area of statistics, but widely used within health technology assessment and the multiple myeloma literature. The following discussion attempts to provide a useful non-statistical summary of the methods we used. However, it is not

possible to provide a complete and unambiguous introduction without using mathematical notation and assuming a reasonably high level of statistical competence. Readers are referred to the statistical literature.

A set of included studies that each compare two or more of a set of multiple interventions (e.g., treatments or comparators named A, B, C, etc.) can be considered as a network. For example, if Study 1 compared treatments A and B, and Study 2 compared treatments B and C, these studies form the simple network A↔B↔C. In general, networks of evidence are more complex. Further, if relative treatment effect estimates are available from Studies 1 and 2, then the relative treatment effect of A versus C — which no study has estimated via direct comparison — can be estimated via a NMA model under appropriate assumptions (discussed further below).

Importantly, in addition to providing point estimates for all treatment comparisons, NMA models account for uncertainty arising from the included studies and the network topology (e.g., they provide confidence intervals for all treatment comparisons). In other words, if two treatments that have not been directly compared are "far apart" in the network, and multiple estimates must be combined to estimate a treatment effect for them, the confidence interval provided by the NMA will reflect the totality of the uncertainty. All else being equal, confidence intervals will necessarily be wider for treatments that are "far apart" than for treatments that are "closer".

The key assumption under a *fixed effects* NMA model is that relative treatment effects can be combined linearly (i.e., added or subtracted) on an appropriate scale (e.g., log HR, on which the multiplicative effect of HRs becomes additive on the log HR scale). The equivalent assumption under a *random effects* model (as used in this report, see below) is that *average* relative treatment effects can be combined linearly. This distinction is important — it should not be assumed that we are simply combining the estimates from studies without accounting for heterogeneity (differences in treatment effects due to differences in populations, study methods, etc.).

Dealing with disconnected networks of evidence

The approach described above assumes that the network is fully connected, as in the A↔B↔C example. However, if this is not true, as in the disconnected network A↔B C↔D, it is not possible to estimate the relative treatment effect for the A versus C comparison. This is because at least three treatment effect estimates are needed to estimate the six possible pairwise comparisons, but only two estimates are available. There are therefore infinitely many solutions to the underlying mathematical problem.

The problem of disconnected networks can be addressed using component NMA (32) providing:

1. the treatments can be considered to be combinations of components; and
2. the disconnected networks have components in common; and
3. the effect of a combination of components can be modelled as linear.

As explained in the Treatment definition section, we modelled treatments as combinations of "active" drug and glucocorticoid components. For example, the treatment daratumumab (D) and bortezomib (V) and dexamethasone (d) is denoted [DV + d]. This treatment is modelled using two components: a daratumumab and bortezomib component (DV), and dexamethasone (a glucocorticoid component) (d). The use of the plus (+) symbol in treatment names is used to indicate which parts of the treatment are modelled as distinct components. The notation also hints that the "additional effect" of each component is modelled linearly on an appropriate scale (log HR, say).

The assumption that the effects of components can be modelled linearly must be made conceptually and ideally tested when possible. Such an assumption should be

considered carefully in the face of disconnected networks, which may be explained by important differences between populations. Here, the word "population" is used in its statistical rather than lay sense.

A disconnected network could arise because the definition of the population used to identify the studies included in meta-analysis is incorrect in the sense that it would not be possible — *in principle* — to design a study that could make comparisons across the disconnected parts of the network. (Many studies can be designed *in principle* but cannot be run *in practice* — e.g., because they would be too expensive, or too few patients could be recruited to achieve the necessary power.)

We planned to use component NMA if the network of evidence was disconnected. Upon finding this was the case we reevaluated our inclusion criteria and the included studies to judge whether we had incorrectly defined the population (i.e., to determine whether it would be more appropriate to perform meta-analyses of each fully connected network). We based our judgement on a reconsideration of the original PICO, input from our clinical expert, the Norwegian guidelines for choosing among the available treatments for myeloma, and other systematic reviews and NMAs on myeloma. Based on this reevaluation we considered all included studies as part of a single disconnected network (for each outcome).

Unfortunately, it was not possible to formally test the assumption of additivity that underpins the component approach due to the network topologies. However, before adopting the component approach we compared estimates from regular (non-component) NMAs for the subnetworks to those from component NMAs for the entire (disconnected) network. The estimates were essentially identical. This provides some assurance that the component model is appropriate. However, it is not possible to test the assumption between the subnetworks. Results of the meta-analyses should be interpreted with this limitation in mind.

Modelling heterogeneity

As planned, we performed a component NMA for disconnected networks using the model proposed by Rücker et al. (32) (this paper provides full mathematical details on the model we used), and as implemented in version 1.3 of the netmeta add-on package for R (33). We assumed random effects for all outcomes, i.e., we estimated *average* relative treatment effects (rather than common effects, as in a fixed effects analysis) and the extent to which these vary across studies (heterogeneity). This is of relevance to the treatment components model and the choice to use a single glucocorticoid component (rather than to model dexamethasone and methylprednisolone as distinct components): our model estimates an average effect of a glucocorticoid component, which can vary by study, hence accounting for possible differences in effect of the two glucocorticoids and their possibly differing effects when used in combination with "active" drugs. Where possible, we summarized heterogeneity using the I^2 statistic and 95% confidence intervals on that statistic, as reported by the netymeta package.

Assessment of transitivity

NMAs assume that treatment effects are transitive. In plain language, this means that treatment effects can be added and subtracted to calculate other treatment effects, providing this is done on an appropriate scale (e.g., log HR rather than HR). It is the transitivity assumption that allows indirect treatment effects (i.e., those not studied by any trial) to be estimated. Note that there is an important difference between *treatment effects* (i.e., estimation targets, which are unknown and can only be estimated) and *treatment effect estimates* (i.e., trial results). The transitivity assumption must therefore be assessed conceptually. It is also necessary to consider differences in the distributions of *effect modifiers* across the included studies.

An earlier version of this report was criticized by our clinical expert regarding differences in *patient characteristics* between the networks, particularly with respect to refractory status and the number of lines of treatments they have received. Our

understanding of this argument is that an NMA is threatened if the included studies differ in patient characteristics. Papers on NMA aimed at non-statistical readers tend to frame discussion about threats to the assumptions that underpin NMAs in terms of differences in patient characteristics, so it is not surprising that we received this criticism. However, for NMAs of RCTs, the key issue is not whether the included studies have different distributions of *patient characteristics*, but whether they have different distributions of *effect modifiers*.

Briefly, a patient characteristic such as having received many previous lines of treatment may be a *risk factor* for OS (if for no other reason than such patients are likely to be older), but on average risk factors cancel out across trial arms in an RCT. Risk factors are therefore not an issue for an NMA of well-conducted RCTs. An *effect modifier*, however, is a variable that is associated with treatment effect. Effect modification is about stratification — i.e., that treatment effects (comparisons between treatments) are different in distinct patient subgroups. Effect modification can be a problem for NMA because, if the included studies have different distributions of effect modifiers, each trial result will have a different interpretation. This issue can be addressed by using random effects NMA, which attempts to account for heterogeneity. However, to address our clinical advisor's concerns, we performed a systematic review, meta-analysis, and simulation study, looking at the evidence for effect modification of HR for OS and PFS with respect to the purported effect modifiers refractory status and number of lines of treatment. The result of this work is available as a preprint (34). Briefly, we found very weak evidence in support of the effect modification hypothesis. Even under a scenario that strongly favored the effect modification hypothesis, simulations suggest that no more than about 5% of random effects NMA estimates would differ under effect modification versus no effect modification. With some caveats (see the preprint), we conclude that random-effects NMA can probably be used safely as in this report.

For the purpose of the analysis, we consider all patients as belonging to the same population. We believe this is sensible since we are not aware of convincing evidence that treatment effect differs with respect to variables such as whether patients are refractory to other treatments, or have received more lines of treatment, or with respect to other variables. Other recent systematic reviews on the same topic have used a similar approach (12, 13, 17, 35). We also note that it is common practice in randomized trials of myeloma treatments to include patients who are refractory to different types of medication, and in many cases, not to report results stratified by the purported effect modifiers, as should be done if it is found that treatment effect differs by patient subgroup.

In addition to the above, we also performed prespecified analyses for each outcome (except QoL, as explained below), as follows, to assess the appropriateness of the transitivity assumption that underpins NMA.
We inspected plots of the distributions of study and baseline characteristics (potential treatment effect modifiers) among the included studies. Where possible, we then performed statistical testing of null hypotheses that each characteristic is not associated with treatment comparison. Such an associations would threaten the NMA if the variable is an effect modifier (or, more specifically, if the magnitude of effect modification is sufficiently large). Where possible, we studied the following study and baseline patient characteristics:

1. Study setting (e.g., North America, Europe, multinational)
2. Funding source (industry or non-industry)
3. Average patient age
4. Percentage of patients who were female
5. Percentage of patients who were Caucasian
6. Average number of previous lines of therapy
7. Average time since diagnosis

8. Percentage of patients refactory to immunomodulatory drugs. (There was insufficient data to perform these analyses at the level of specific drugs, or to perform similar analyses for proteasome inhibitors.)
9. Average performance status
10. Average disease stage

Due to insufficient data, we could not perform the planned analyses for the quality-of-life outcome, nor could we analyze data on diagnosis at baseline or average number of relapses for any of the outcomes.

While we studied many possible effect modifiers, effect modification was not clearly demonstrated in any of the stratified analyses in the original trial publications. It is possible that effect modification is not being reported, but assuming this is not the case, we are not overly concerned about the transitivity assumption.

Assessment of inconsistency

If, despite our efforts to identify threats to the transitivity assumption described above, the transitivity assumption does not hold, or if there are other threats to the assumptions underpinning NMA, inconsistency may be observed between estimates from direct comparisons (i.e., results of the individual RCTs) and NMA estimates. We performed prespecified analyses to identify such inconsistency, as follows. For each outcome and possible pairwise comparison, we statistically compared pairwise meta-analytical estimates (representing direct evidence from the included RCTs) to NMA estimates (representing all available evidence) and to indirect NMA estimates. An indirect NMA estimate for a particular comparison is obtained by omitting all studies that make the comparison from a NMA on the remaining studies. Discrepancies between these estimates indicate possible inconsistency in the network of evidence. We were unable to perform other planned analyses of inconsistency. In particular, we could not perform loop-based analyses of inconsistency because there were no closed loops in any of the networks analyzed.

Presentation of results

We present estimates of relative treatment effect as point estimates (means) and 95% confidence intervals using forest plots and tables. We did not compute and so cannot present prediction intervals — i.e., intervals in which estimates from future studies are likely to fall — because this is not supported by the software we used. Readers are therefore cautioned that future studies may report estimates that differ from the estimates we report and we are unable to predict what these may be.

We had planned to re-express relative treatment effect estimates in "absolute" terms in the summary of findings tables to aid understanding and facilitate comparisons, following Cochrane methods. For example, we planned to re-express HRs for OS as an assumed median OS time under a reference treatment and a corresponding median for the other treatments. However, an earlier draft of this report was criticized by our clinical advisor, who misunderstood this presentation. Our planned presentation assumed a single reference population, rather than different references corresponding to patients who have been treated with and are refractory to specific treatments. To prevent misunderstanding and to avoid having to present re-expressed results for multiple populations, which would make a complex report even harder to read, we chose not to re-express treatment effect estimates.

We used P-scores (36) to quantify the extent of evidence that each treatment is superior to all other treatments with respect to a given outcome and used these values to rank the treatments. Because RRMM patients may be refractory to one or more treatments, we present P-scores for four populations: non-refractory patients; patients refractory to lenalidomide (Revlimid; R); patients refractory to bortezomib (Velcade; V); and patients refractory to both lenalidomide and bortezomib. However, these are only a small number of the possible combinations of refractory status; it is not feasible to study and present all combinations. We caution against using these rankings in

isolation. We also made radar plots to show P-scores (i.e., treatment rankings) for all included outcomes and treatments, allowing the relative advantages and disadvantages of the treatments, as characterized by our meta-analyses, to be visualized simultaneously. However, note that the radar plots do not incorporate our GRADE assessments of certainty of evidence or an economic assessment.

Figure 1 illustrates how treatment effect estimates can be obtained for patients who are refractory to specific treatments, and how we computed P-scores for the various populations. The left-most panel shows hypothetical point estimates of HRs for an NMA of four hypothetical treatments (named A, B, C, and D). Because each trial provides a treatment effect estimate that is conditional on patients not being refractory at randomization to the treatments studied — otherwise the trial would presumably have been deemed unethical and could not have been conducted — the NMA estimates also have this interpretation.

The center panel shows that all estimates involving treatment A are invalid for patients who are refractory to A. Assuming that being refractory to A is not a treatment modifier for the other comparisons (e.g., treatment A is in a different class to the other treatments, or has a sufficiently different mechanism of action), the estimates that involve A can be discarded and the remaining estimates used as is. These remaining estimates can be used to compute P-scores for patients who are refractory to A. These will likely differ from the P-scores for non-refractory patients and may differ in their rank order (see *Table 12* for an example).

Similarly, the right-most panel shows how estimates involving treatment B can be discarded in addition to those for A, to obtain treatment effect estimates and P-scores for patients who are refractory to treatments A and B (again, under the assumption that being refractory to A or B is not an effect modifier for the remaining estimates). For example, if being refractory to treatment A is known to be an effect modifier for treatment effects involving B (perhaps treatments A and B are in the same class or have the same mechanism of action), estimates involving A and B can be discarded.

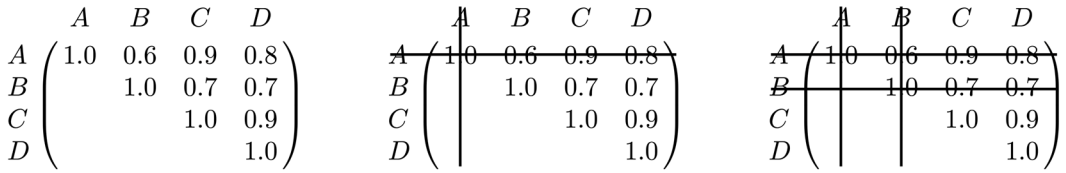


Figure 1: Treatment effect estimates for non-refractory patients (left) and patients who are refractory to specific treatments (center and right). See text for details.

Sensitivity analysis — China Continuation Study

After reviewing the results of the NMAs on effect and safety, one of our clinical experts criticized our inclusion of the China Continuation Study (37) on the basis that the included patients, who were all Chinese, are not representative of Norwegian patients due to differences in genetics, treatment history and treatment follow up. These differences might explain the difference between the results for OS in this study, and the larger TOURMALINE-MM1 study (37, 38). Both were comparisons of [IR + d] and [R + d], and both meet our prespecified inclusion criteria. Similar concerns were raised about our inclusion of the Chinese LEPUS-study ([DV + d] vs. [V + d]) (39), which also had OS results that differed from those of a larger study (40), although the difference was less marked.

To address the expert's concerns, we performed a non-prespecified sensitivity analysis in which we repeated all NMAs but excluded the China Continuation Study. We summarize the results with respect to OS and PFS by showing how P-scores for the treatments change when the China Continuation Study is excluded. We present summaries for non-refractory patients, patients refractory to lenalidomide (R), patients

refractory to bortezomib (V), and patients refractory to lenalidomide (R) and bortezomib (V). Note that P-scores and treatment rankings will not change for patients refractory to lenalidomide (R), or lenalidomide (R) and bortezomib (V) because [IR + d] is not an admissible treatment for such patients.

GRADE: assessing the certainty of evidence

The certainty of evidence for our outcomes was assessed using the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) approach in accordance with the GRADE handbook, as well as the GRADE Working Group guidance of rating estimates from NMAs (41, 42). In the GRADE approach, RCTs are as a starting point, considered to provide high quality evidence. The subsequent rating of the certainty of evidence may be reduced after further assessment, thereby reducing the confidence of the effect estimate (41, 42). As all the included studies in our HTA are RCTs, our outcomes were set to start out at high certainty of evidence for each treatment regimen. The certainty was then further assessed with regards to the following factors: 1) study limitations (risk of bias), 2) inconsistency, 3) indirectness, 4) imprecision (see below for further information), and 5) publication bias (41).

We assessed certainty of evidence of all NMA estimates for treatment regimens relevant for Norway, for all outcomes (see *How we present the findings*). In addition, we assessed the certainty of evidence for all direct evidence, i.e., estimates that were extracted directly from the included studies, for OS and PFS. Certainty of evidence is classified as in *Table 4* (43). Two researchers assessed certainty of evidence, and any disagreements were resolved through discussion.

Assessing imprecision

To assess imprecision in a fair and reproducible manner, we made forest plots as a visual aid to better judge the width and placement of the 95% confidence intervals according to our set thresholds of no effect and assumed important effect, respectively. We graded one down if the 95% confidence interval crossed the threshold of no effect (either 0 or 1 depending on the outcome), as well as *either* the upper or lower threshold of assumed important effect. We graded two down if the 95% confidence interval crossed the threshold of no effect, in addition to *both* upper and lower threshold of assumed important effect, and/or if the 95% confidence interval was particularly large.

Assessing indirect evidence

We only assessed certainty of indirect evidence *within* the same network, not across networks, and we based our approach on the guidance from the GRADE Working Group for rating effect estimates from NMAs (42). In brief, we first assessed all direct evidence contributing to the NMA-estimate separately. We then chose the lowest of the ratings from the direct evidence and used this to further assess imprecision for the indirect NMA-estimate, as well as intransitivity between the contributing studies. Based on these assessments, we set a final rating for the total certainty evidence for the selected treatment regimens, for each outcome.

Table 4: Certainty of evidence classification according to GRADE handbook and GRADEpro *(41, 43)*

GRADE	Definition
High certainty ⊕⊕⊕⊕	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate certainty ⊕⊕⊕	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially

	different. Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low certainty ⊕⊕	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low certainty ⊕	Any estimate of effect is very uncertain, and we have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Assumed important effect

We chose to set thresholds for what could be considered as an important effect for patients for each outcome, as an aid in assessing certainty of evidence for imprecision.

For survival data

In consulting with clinical experts, they pointed out that interventions that lead to improvements of less than 3 months survival in OS and PFS could be defined as not clinically important. However, as we could not translate the direct HR effect estimates to assumed and corresponding survival times expressed in months, we chose to GRADE all effect estimates, i.e., both the non-NMA estimates and NMA-estimates (direct and indirect) in the same manner. We therefore set liberal thresholds of assumed important effect for both OS and PFS at HR=0.8 and HR=1.25.

For quality of life

For QoL, the effect estimates were expressed as difference in QLQ-30 global health score. We performed a simple literature search and found a paper suggesting that an absolute change in the EORTC QLQ-C30 score of 8-12 could be considered important by patients with multiple myeloma in Norway (44). Based on this, we used the lower absolute score change of 8 (i.e., +8 and -8) as the threshold for assumed important effect.

For severe adverse events and discontinuation due to adverse events

A simple literature search revealed no information regarding assumed important effect for SAE and discontinuation due to adverse events. As such, we assessed the importance of effects and the precision of the estimates based on how likely it seemed that patients would make different decisions if the true effect was near the lower or upper end of the 95% confidence interval. Based on this, we assumed it to be an important effect if the effect estimates of differences in events (i.e., SAE, and discontinuations, respectively), were below -50 or above 50.

Ethical aspects

Ethics was not assessed for this health technology assessment.

Legal aspects

Legal aspects was not assessed for this health technology assessment.

RESULTS

Literature search and article selection

The article selection is presented in *Figure 2*.

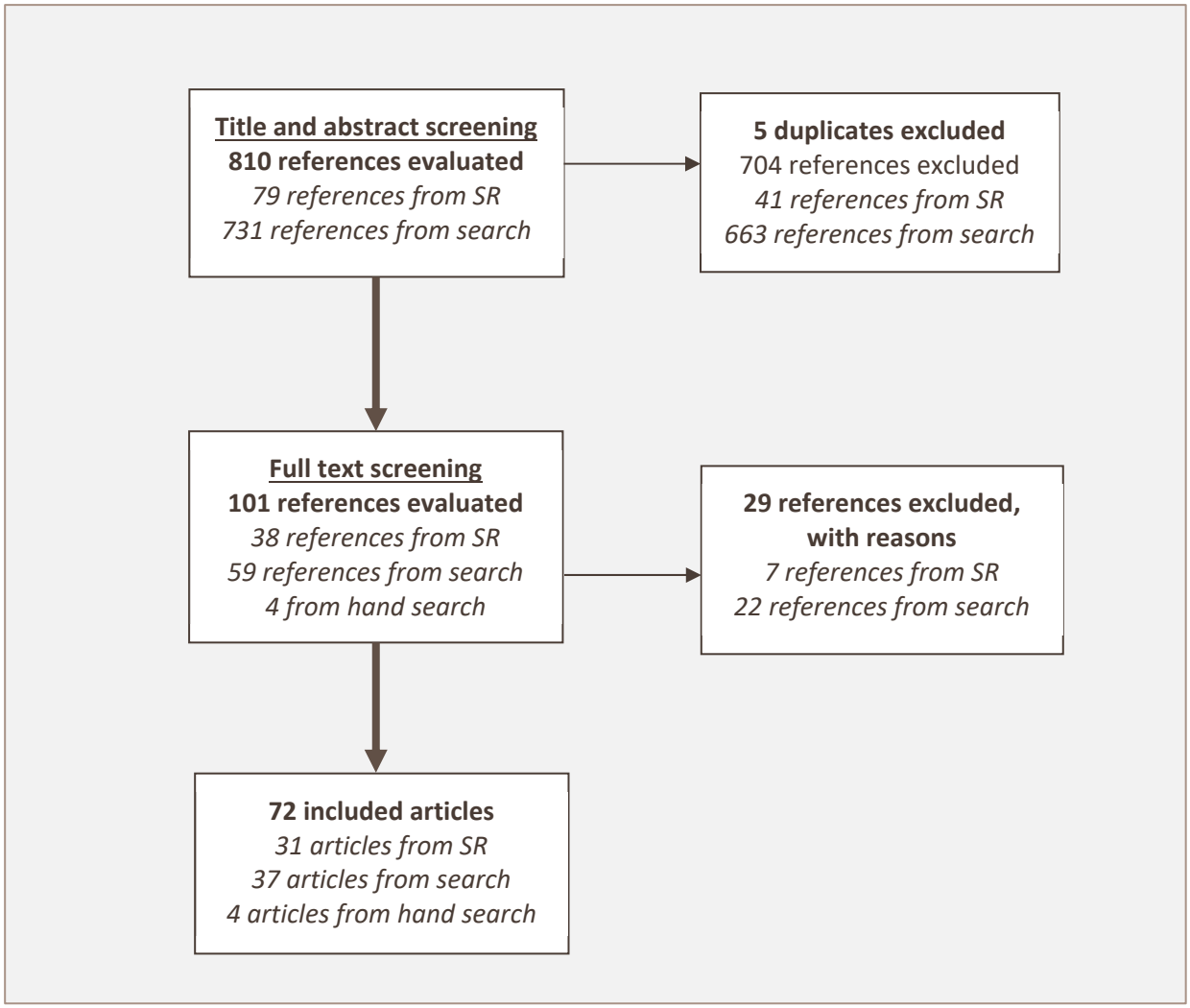


Figure 2: Flow chart of article selection.
SR: systematic reviews.

References from systematic reviews

We identified 79 references from the 13 systematic reviews (9-21) included in our previous mapping review (8). First, 41 references were excluded based on screening of title and abstract, and then further seven references were excluded based on full text screening. In total 31 articles were included from the systematic reviews (*Table 5*).

References from search

We identified 731 references from four searches performed in the period of February 2020 to January 2022. First, 661 references were excluded based on screening of title and abstract, and then further 22 references were excluded based on full text screening. In total, 37 articles were included from the searches (*Table 5*).

References from hand search

We performed a hand search for articles from studies already identified from systematic reviews, that present data on QoL. In total, four articles were included from the hand search (*Table 5*).

Description of studies

Excluded studies

A full list of articles excluded through the full text screening (seven from systematic reviews, and 22 from searches), with reasons for why they were excluded, is presented in *Appendix 5*. In brief, exclusions were mainly due to wrong study design, and wrong population, intervention, or outcome. In addition, several articles were also excluded when we had included other articles from the same study with longer follow-up.

Included studies

All included studies are briefly presented in *Table 5*. In total, we included 72 articles from 50 RCTs, with a total number of 28 339 participants, ranging from 15 to 465 in the different trials. All participants had multiple myeloma and had experienced at least one relapse and/or were treatment refractory to at least one previous line of treatment. The included studies are presented in further detail in *Appendix 6*. Some of the included articles or studies were however omitted from the analysis, either because they compared different doses or administration methods of the same treatment regimen, or because they did not present data in a manner that was compatible with the meta-analysis. A list of these omitted studies and articles with reasons for why, is presented in *Appendix 7*.

Ongoing studies

The list detailing relevant ongoing clinical trials is found in *Appendix 8*. In brief, we found 28 ongoing trials that represent 8616 planned participants and include various treatment regimens with different drugs. Five of the ongoing studies have results that have been included in this HTA (*Appendix 8*).

Table 5: Included studies

Study name	Publication – year – (ref)	Publications identified from search or SR	Treatments
1703	Richardson 2015 (45)	SR (19)	[ER + d], n=36 [ER + d], n=37
AMBER	White 2013 (46)	SR (9, 12, 13)	[BevV], n=49 [PboV], n=53
APEX	Richardson 2005 (47)	SR (9, 12, 13, 17)	[V], n=333 [d], n=336
	Richardson 2007 (48)	SR (9, 12, 13, 17)	
	Lee 2008 (49)	Hand search	
APOLLO	Dimopoulos 2021 (50)	Search 4	[DP + d], n=151 [P + d], n=153
	Terpos 2022† (51)	Hand search	
ARROW	Moreau 2018 (52)	Search 1	[K + d], n=240 [K + d], n=238
	Moreau 2019 (53)	Search 1	
ASPIRE	Stewart 2015 (30)	SR (9, 12, 13, 15-17, 21)	[KR + d], n=396 [R + d], n=396
	Siegel 2018 (54)	Search 1	
BELLINI	Kunar 2021 (55)	Search 3	[VenV + d], n=194 [PboV +]d, n=97
BOSTON	Grosecki 2020 (56)	From search 4	[SeV + d], n=195 [V + d], n=207
CANDOR	Dimopoulos 2020 (57)	Search 2	[DK + d], n=312 [K + d], n=154
	Usmani 2022 (58)	Search 4	
	Siegel 2021 (59)	Search 4	
CASTOR	Palumbo 2016 (60)	SR (9, 12, 13, 17-20)	[DV + d], n=251 [V + d], n=247
	Mateos 2020 (40)	Search 2	
	Hungria 2021 (61)	Search 3	
COLUMBA	Mateos 2020 (62)	Search 2	[D], n=263 [D], n=259
CREST	Jagannath 2004 (63)	SR (13)	[V + d], n=28 [V + d], n=26
DOXIL-MMY-3021	Orlowski 2007 (64)	SR (9, 12, 13)	[DoxV], n=324 [V], n=322
	Orlowski 2016 (65)	SR (9, 12, 13)	
ELOQUENT-2*	Cella 2018 (66)	Search 1	[ER + d], n=321 [R + d], n=325
	Dimopoulos 2020 (67)	Search 3	
ELOQUENT-3	Dimopoulos 2018 (68)	Search 1	[EP + d], n=60 [P + d], n=154
ENDEAVOR	Dimopoulos 2016 (69)	SR (9, 12, 13, 15, 17, 18)	[K + d], n=464 [V + d], n=465
	Ludwig 2019 (70)	Search 1	
	Orlowski 2019 (71)	Search 1	
FOCUS	Hájek 2017 (72)	SR (12, 15, 21)	[K], n=157 [cs (± Cy)], n=158
ICARIA-MM	Attal 2019 (73)	Search 1	[IsP + d], n=154 [P + d], n=153
IFM 2009-02	Leleu 2013 (74)	SR (10, 13, 14, 21)	[P + d], n=43 [P + d], n=41
IKEMA	Moreau 2021 (75)	Search 4	[IsK + d], n=179 [K + d], n=123

KEYNOTE-183	Mateos 2019 (76)	Search 1	[PemP + d], n=125 [P + d], n=124
LEPUS	Lu 2021 (39)	Search 4	[DV + d], n=141 [V + d], n=70
MM-002	Richardson 2014 (77)	SR (10, 12-14, 21)	[P], n=108 [P + d], n=113
MM-003	San Miguel 2013 (78) Song 2015† (79) Weisel 2015† (80)	SR (10, 12, 13, 17, 21) Hand search Hand search	[P + d], n=302 [d], n=153
MM-009	Weber 2007 (81)	SR (9, 12, 13, 17)	[R + d], n=177 [Pbo + d], n=176
MM-010	Dimopoulos 2007 (82)	SR (9, 12, 13, 17)	[R + d], n=176 [Pbo + d], n=175
MMVAR/IFM 2005-04	Garderet 2012 (83)	SR (9, 12, 16-18)	[VT + d], n=135 [T + d], n=134
MMY-3033	Terpos 2018 (84)	Search 1	[V], n=53 [V], n=27
Nordic Myeloma Study	Hjorth 2012 (25)	SR (9, 12, 17, 18)	[T + d], n=67 [V + d], n=64
OPTIMISMM	Richardson 2019 (85) Weisel 2020 (86)	Search 1 Search 2	[PV + d], n=281; [V + d], n=278
PANORAMA-1	San Miguel 2014 (87) San Miguel 2016 (88) Richardson 2018 (89)	SR (9, 11-13, 16-18, 20) SR (9, 11-13, 16-18, 20) 2018	[FV + d], n=387 [V + d], n=396
PANORAMA-3	Laubach 2021 (90)	Search 3	[FV + d], n=82 [FV + d], n=83
POLLUX	Dimopoulos 2016 (91) Bahlis 2020 (92) Plesner 2021 (93)	SR (9, 12, 13, 17, 19, 20) Search 1 Search 4	[DR + d], n=281 [R + d], n=276
SIRIUS	Lonial 2016 (94)	SR (19)	[D + mp], n=106 [D + mp], n=18
The China Continuation Study	Hou 2017 (37)	SR (12, 13)	[IR + d], n=57 [R + d], n=58
TOURMALINE-MM1	Moreau 2016 (95) Leleu 2018 (26) Richardson 2021 (38)	SR (9, 12, 13, 16, 17) Search 1 Search 4	[IR + d], n=360 [R + d], n=465
VANTAGE-088	Dimopoulos 2021 (96)	SR (9, 12, 13, 17, 20)	[VorV], n=317 [V], n=320
	Ailawadhi 2020 (97)	Search 2	[K + d], n=64 [K + d], n=57
	Baz 2016 (98)	SR (10, 13, 21)	[CyP + d], n=34 [P + d], n=36
	Dimopoulos 2021 (99)	Search 4	[Is], n=109 [Is + d], n=55
	Iida 2018 (100)	Search 1	[T + d], n=22 [V + d], n=22
	Jakubowiak 2016 (101)	SR (9, 12, 18, 19)	[EV + d], n=77

			[V + d], n=75
	Kropff 2017 (102)	SR (18)	[CyV + d], n=46 [V + d], n=47
	Mikhael 2020 (103)	Search 2	[Is], n=23; [Is], n=25; [Is], n=24; [Is], n=23
	Mina 2020 (104)	Search 2	[V + d], n=15 [V + d], n=23 [Std.care], n=20
	Montefusco 2020 (105)	Search 2	[CyV + d], n=76 [CyR + d], n=79
	Moreau 2011 (106)	SR (9, 13)	[V + d], n=148 [V + d], n=74
	Orlowski 2015 (107)	SR (9, 12, 13, 17)	[SV], n=142; [PboV], n=144
	Raje 2017 (108)	Search 1	[TabV + d], n=74 [TabV + d], n=74 [PboV + d], n=72
	Sehgal 2015 (109)	SR (13)	[P + d], n=19 [P + d], n=20

Bev: bevacizumab; cs.: corticosteroids; Cy: cyclophosphamide; d: dexamethasone; D: daratumumab; Dox: doxorubicin; E: elotuzumab; F: panobinostat (Farydak); I: ixazomib; Is: isatuximab; K: carfilzomib (Kyprolis); mp: methylprednisolone; P: pomalidomide; p: prednisone; Pbo: placebo; Pem: pembrolizumab; R: lenalidomide (Revlimid); S: siltuximab; Se: Selinexor; SR: systematic review; T: thalidomide; Tab: tabalumab; V: bortezomib (Velcade); Vor: vorinostat

Shaded rows: included studies that could not be used in the statistical analysis. †Separate article of included study, that could not be used in the statistical analysis.

**The ELOQUENT-2 study was first identified through several systematic reviews (9, 12, 13, 16, 17, 19, 20), though we have only included articles identified through our searches as these had longer follow-up.*

Risk of bias in included studies

For 22 of our included RCTs we used the risk of bias assessment made by Maiese et al (13) (*Table 6*, *Figure 3*, *Figure 5A*). For the remaining 23 RCTs we made our own risk of bias assessment (*Table 6*, *Figure 4*, *Figure 5B*).

Table 6: List of studies where risk of bias was assessed by Maiese et al (13) and by us

Studies where RoB was assessed by Maiese et al (13)	Studies where RoB was assessed by us
AMBER: *White 2013 (46)*	**1703:** *Richardson 2015 (45)*
APEX: *Richardson 2005 (47); Richardson 2007 (48); Lee 2008 (49)*	**Ailawadhi 2020** (97)
ASPIRE: *Stewart 2015 (30); Siegel 2018 (54)*	**APOLLO:** *Dimopoulos 2021 (50); Terpos 2022 (51)*
Baz 2016 (98)	**ARROW:** *Moreau 2018 (52); Moreau 2019 (53)*
CASTOR: *Palumbo 2016 (60); Hungria 2020 (61); Mateos 2020 (40)*	**BELLINI:** *Kumar 2020 (55)*
CREST: *Jagannath 2004 (63)*	**BOSTON:** *Grosicki 2020 (56)*
DOXIL-MMY-3021: *Orlowski 2007 (64); Orlowski 2016 (65)*	**CANDOR:** *Dimopoulos 2020 (57); Siegel 2021 (59); Usmani 2022 (58)*
ELOQUENT-2: *Cella 2018 (66); Dimopoulos 2020 (67)*	**COLOMBA:** *Mateos 2020 (62)*
ENDEAVOR: *Dimopoulos 2016 (69); Ludwig 2019 (70); Orlowski 2019 (71)*	**Dimopoulos 2021** (99)
IFM 2009-02: *Leleu 2013 (74)*	**ELOQUENT-3:** *Dimopoulos 2018 (68)*

MM-002: *Richardson 2014 (77)*	**FOCUS:** *Hájek 2017 (72)*
MM-003: *San Miguel 2013 (78); Song 2015 (79); Weisel 2015 (80)*	**ICARIA-MM:** *Attal 2019 (73)*
MM-009: *Weber 2007 (81)*	**Iida 2018** (100)
MM-010: *Dimopoulos 2007*	**IKEMA:** *Moreau 2021 (75)*
Moreau 2011 (106)	**Jakubowiak 2016** (101)
Orlowski 2015 (107)	**KEYNOTE-183:** *Mateos 2019 (76)*
PANORAMA-1: *San Miguel 2014 (87); San Miguel 2016 (88); Richardson 2018 (89)*	**Kropff 2017** (102)
POLLUX: *Dimopoulos 2016 (91); Bahlis 2020 (92); Plesner 2021 (93)*	**LEPUS:** *Lu 2021 (39)*
Sehgal 2015 (109)	**Mikhael 2020** (103)
The China Continuation Study: *Hou 2017 (37)*	**Mina 2020** (104)
TOURMALINE-MM1: *Moreau 2016 (95); Leleu 2018 (26); Richardson 2021 (38)*	**MMVAR/IFM 2005-04:** *Garderet 2012 (83)*
VANTAGE-088: *Dimopoulos 2013 (96)*	**MMY-3033:** *Terpos 2018 (84)*
	Montefusco 2020 (105)
	Nordic Myeloma Study: *Hjorth 2012 (25)*
	OPTIMISMM: *Richardson 2019 (85); Weisel 2020 (86)*
	PANORAMA-3: *Laubach 2021 (90)*
	Raje 2017 (108)
	SIRIUS: *Lonial 2016 (94)*

Our risk of bias assessment was based on having OS as our main outcome. As such, we considered studies with no or unclear blinding of the personnel who carried out the outcome assessment to have low risk of bias, as we were confident this would likely not have any effect on OS. We were unsure if OS may be affected by blinding of participants and the personnel involved in the treatment of the patients. We therefore assessed the risk of bias as uncertain when there was no blinding, or the degree of blinding was unclear. However, when assessing an *overall* risk of bias for each of these studies, we gave little weight to our initial assessment of this domain. When used in GRADEing certainty of evidence, we assessed the overall risk of bias specifically for each outcome. Thus, overall risk of bias assessment for one study could differ between outcomes.

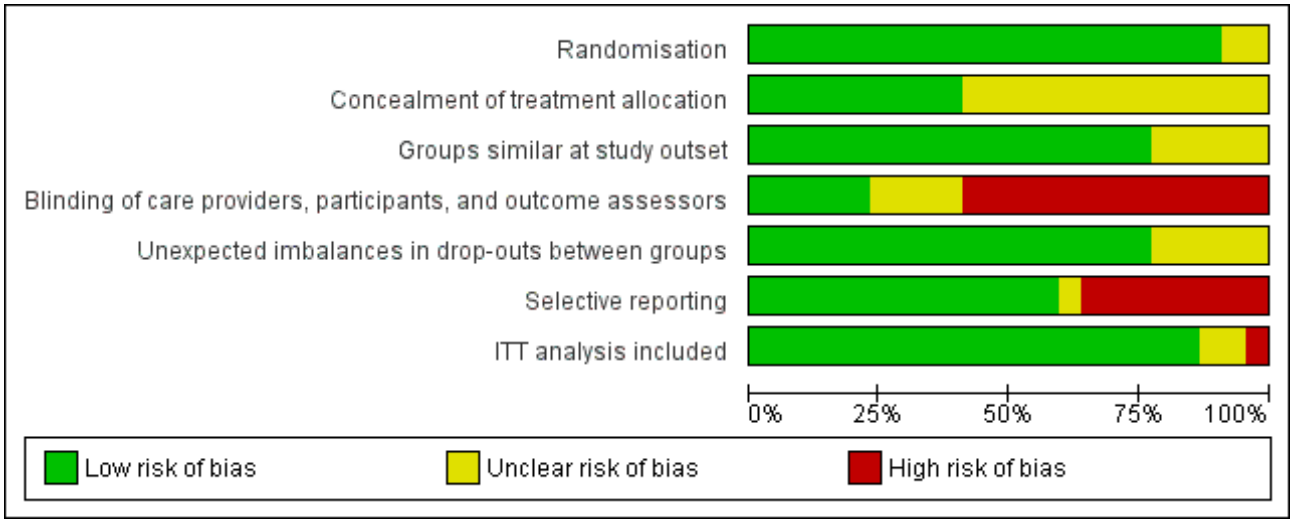


Figure 3: Risk of bias graphs across included studies*. Assessments made by Maiese et al (13).*

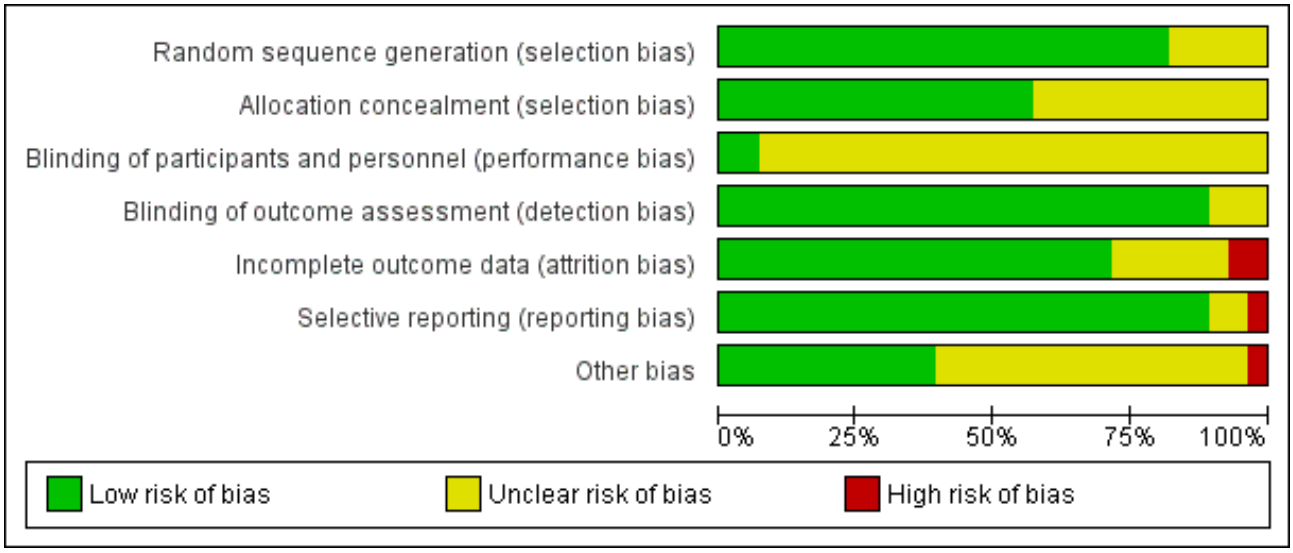


Figure 4: Risk of bias graphs across included studies. *Assessments made by us.*

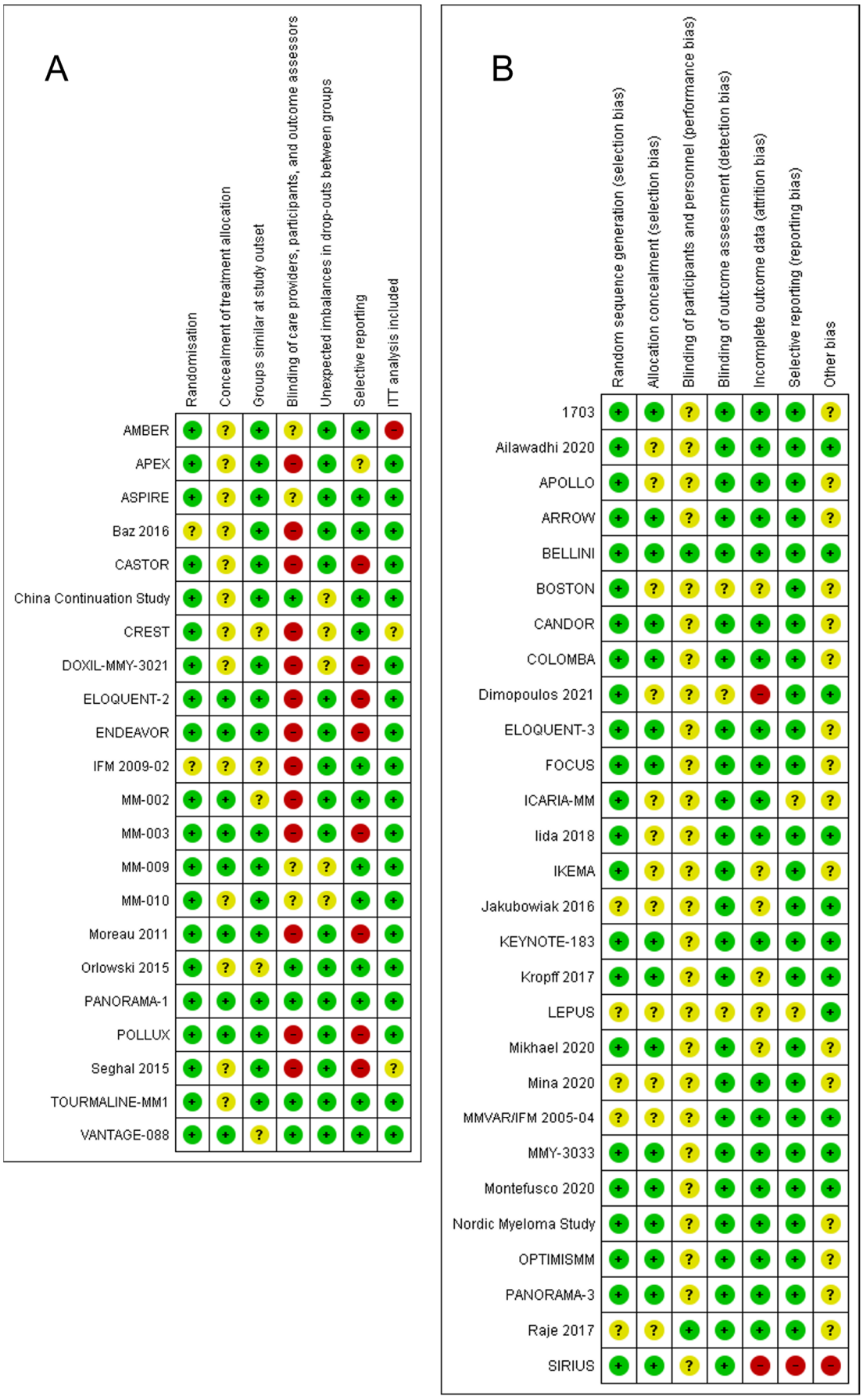


Figure 5: Risk of bias tables for each included study. *Risk of bias assessment made by A) Maiese et al (13), and B) us.*

How we present the findings

The Method chapter explains how we defined treatments and how meta-analysis was performed. We suggest readers familiarize themselves with this chapter before trying to read the results.

While only some of the treatments reported on were pre-specified and listed in our protocol, we also included treatments used as comparators (which are necessary for obtaining treatment effect estimates and hence performing a NMA), and therefore present results for all treatments included in the meta-analysis. We present results of treatment regimens that are relevant for Norway, i.e., listed as first, second or third treatment choice in the Norwegian guideline for treatment of multiple myeloma (3). Results for all treatments from all of the included studies, are presented in *Appendix 10*.

The calculation and interpretation of a relative treatment effect such as HR necessitates a reference treatment. In a NMA, all treatments are comparators and any one of them can be used as a reference without affecting the underlying estimates.
For each outcome, we present:

- A figure that presents the topology of the evidence network resulting from the included studies. In all cases evidence networks were disconnected. Readers are directed to the Method chapter for an explanation of how we addressed this issue.
- A matrix of all possible pairs of relative treatment effect estimate provided by the NMA, for treatments relevant in Norway, as well as our assessment of the certainty of the evidence for each comparison. While "statistically significant" results are highlighted, this simply means that there is insufficient evidence to precisely estimate the relative effects of other pairs of treatments, and does not preclude superiority of some treatments over others being demonstrated in future studies
- A summary of findings table ranked by P-score for non-refractory patients, along with P-scores for three other populations (see Methods), for treatment regimens relevant for Norway. A P-score can be interpreted as the probability that a given treatment is superior, with respect to the outcome, to all other treatments, accounting for the modeled uncertainty of the relative treatment effects. P-scores are not P-values. P-scores are not anticipated to sum to 100%.
- A forest plot of the direct treatment effect estimates (HRs with 95% CIs) published in the included studies for the two routinely-studied efficacy outcomes OS and PFS. (Direct treatment effect estimates, including statements of precision, were often not published for the other outcomes.)

Furthermore, in *Appendix 10*, we present additional results for each outcome:

- A figure that shows the treatments, studies, designs, and sample sizes that could be included in the meta-analysis.
- A forest plot showing the extracted or imputed data and the corresponding estimates provided by meta-analysis.
- A matrix of all possible pairs of relative treatment effect estimate provided by the NMA, for all treatments of the included studies
- A summary of findings table ranked by P-score for non-refractory patients, along with P-scores for three other populations (see Methods), for all included treatment regimens. A P-score can be interpreted as the probability that a given treatment is superior, with respect to the outcome, to all other treatments, accounting for the modeled uncertainty of the relative treatment effects. P-scores are not P-values. P-scores are not anticipated to sum to 100%.

Finally, we summarize all included treatments with respect to all outcomes studied by presenting radar plots of P-scores. However, readers are discouraged from drawing

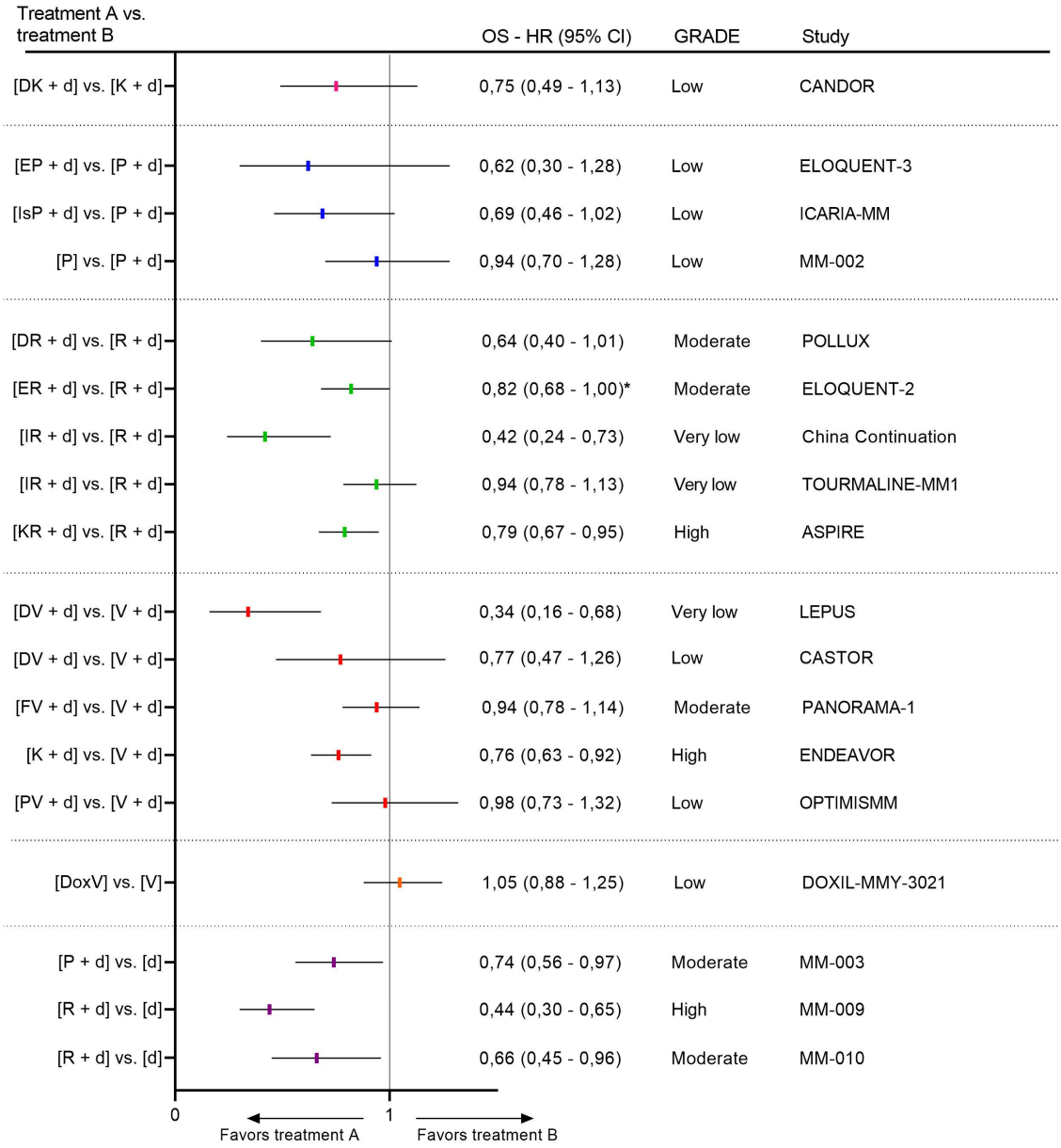
conclusions based on these plots alone but should consider all available evidence. While it may be tempting to favor treatments with "larger" polygons in these figures, note that some outcomes are missing for some treatments, which can distort the size of the polygons and lead to potentially erroneous conclusions.

Certainty of evidence

We evaluated the certainty of the estimates of the primary outcomes using the GRADE-NMA approach. Readers are referred to the Method chapter for more information on how this was done (*GRADE: assessing the certainty of evidence*). Our GRADE judgements are presented in the matrix plots for all outcomes, as well as in *Appendix 9*.

Direct evidence

Evidence extracted directly from the included studies of HRs with 95% confidence intervals for OS for treatment regimens relevant for Norway, was set into a forest plot, along with assessments of certainty of evidence (GRADE), and study name (Figure 6: Forest plot of direct evidence - overall survival*Figure 6*). Within the forest plot, the direct evidence is organized after the common treatments (i.e., treatment B), such as [K + d], [P + d], etc. Details of our assessment of GRADE is presented in *Appendix 9 -*



Detailed GRADE: overall survivalDirect estimates.

Figure 6: Forest plot of direct evidence - overall survival
** 95,4% confidence interval. Only shown treatment regimens that are relevant for Norway. CI: confidence interval, D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxurubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat, HR: hazard ratio, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, OS: overall survival, P: pomalidomide, R: lenalidomide, V: bortezomib. HR<1 favours treatment A, HR>1 favours treatment B.*

NMA results

The NMA of OS resulted in three disconnected networks (*Figure 7*) with a total of 31 treatment regimens. An NMA was performed using data on the 31 treatment regimens from 31 RCTs that enrolled a total of 12 279 patients (*Appendix 10 - Additional results: overall survival*).

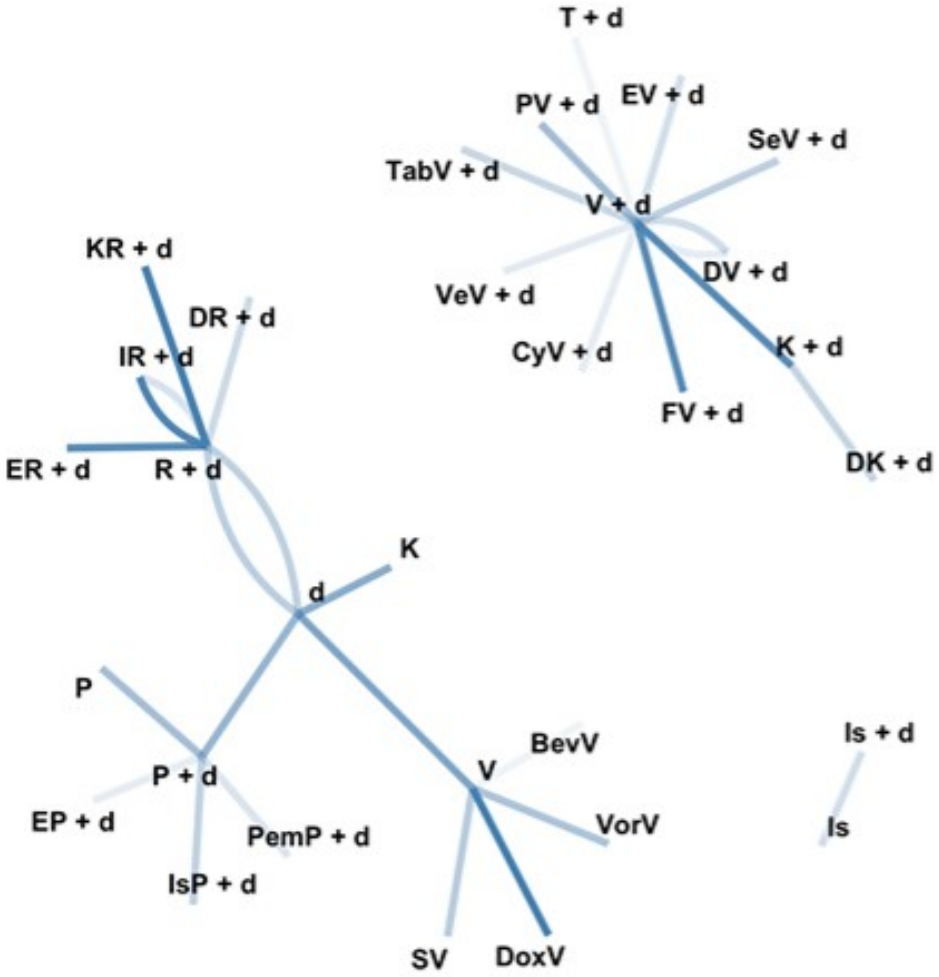


Figure 7: Network topology for overall survival
Each vertex represents a treatment, and each edge (line) represents a direct treatment comparison. More precise estimates (e.g., those supported by studies with larger sample sizes) are indicated by darker edges. Bev: bevacizumab, Cy: cyclophosphamide, d: dexamethasone, D: daratumumab, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: pomalidomide, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, P: pomalidomide, Pem: pembrolizumab, R: lenalidomide, S: siltuximab, Se: selinexor, T: thalidomide, Tab: tabalumab, V. bortezomib, Ve: venetoclax, Vor: vorinostat

We used random effects component NMA to estimate average HRs to account for between-study heterogeneity. An average treatment effect estimate should not be misinterpreted as being equivalent to an estimate from a single study (which cannot account for between-study heterogeneity). Consequently, confidence intervals on average treatment effect estimates may be wider that those arising from individual studies. The matrix plot (*Table 7*) presents estimates of HRs and 95% confidence intervals, in addition to our assessment of the certainty of evidence, for treatment regimens relevant for Norway. Heterogeneity (I^2) was estimated to be 74.9% (95% CI 43.1% to 88.9%).

The summary of findings table (*Table 8****Feil! Fant ikke referansekilden.***) presents treatment regimens relevant for Norway ranked by P-score for non-refractory patients along with assessments of certainty of evidence (GRADE). It also presents ranked treatments for patients who are refractory to lenalidomide and/or bortezomib.

Table 7: Matrix plot - overall survival

Treatment A	Treatment B													
	DK + d	**DoxV**	**DR + d**	**DV + d**	**EP + d**	**ER + d**	**FV + d**	**IR + d**	**IsP + d**	**K + d**	**KR + d**	**P + d**	**PV + d**	**V + d**
R + d	1.00 (0.32 – 3.18) *NP*	0.56 (0.22 – 1.47) *Very low*	1.56 (0.73 – 3.34) *Low*	1.22 (0.42 – 3.56) *NP*	1.18 (0.33 – 4.14) *Very low*	1.22 (0.65 – 2.29) *Low*	0.72 (0.24 – 2.13) *NP*	1.44 (0.87 – 2.37) *Very low*	1.06 (0.35 – 3.19) *Very low*	0.75 (0.31 – 1.83) *NP*	1.27 (0.68 – 2.37) *Low*	0.73 (0.32 – 1.68) *Very low*	0.69 (0.23 – 2.09) *NP*	0.67 (0.28 – 1.64) *NP*
DK + d		0.56 (0.17 – 1.89) *NP*	1.56 (0.39 – 6.21) *NP*	1.22 (0.41 – 3.58) *Very low*	1.17 (0.25 – 5.53) *NP*	1.22 (0.33 – 4.54) *NP*	0.71 (0.24 – 2.14) *Very low*	1.44 (0.41 – 5.05) *NP*	1.06 (0.25 – 4.42) *NP*	0.75 (0.36 – 1.56) *Low*	1.26 (0.34 – 4.70) *NP*	0.73 (0.21 – 2.49) *NP*	0.69 (0.22 – 2.10) *Very low*	0.67 (0.27 – 1.65) *Very low*
DoxV			2.77 (0.81 – 9.44) *Very low*	2.16 (0.79 – 5.91) *NP*	2.09 (0.51 – 8.57) *Very low*	2.16 (0.68 – 6.83) *Very low*	1.27 (0.46 – 3.54) *NP*	2.55 (0.86 – 7.54) *Very low*	1.88 (0.53 – 6.75) *Very low*	1.33 (0.51 – 3.49) *NP*	2.25 (0.71 – 7.08) *Very low*	1.29 (0.45 – 3.70) *Very low*	1.22 (0.43 – 3.48) *NP*	1.19 (0.53 – 2.68) *NP*
DR + d				0.78 (0.21 – 2.90) *NP*	0.75 (0.17 – 3.27) *Very low*	0.78 (0.29 – 2.10) *Very low*	0.46 (0.12 – 1.73) *NP*	0.92 (0.37 – 2.28) *Very low*	0.68 (0.18 – 2.59) *Very low*	0.48 (0.15 – 1.55) *NP*	0.81 (0.30 – 2.17) *Very low*	0.47 (0.15 – 1.44) *Very low*	0.44 (0.11 – 1.69) *NP*	0.43 (0.13 – 1.39) *NP*
DV + d					0.97 (0.22 – 4.29) *NP*	1.00 (0.29 – 3.48) *NP*	0.59 (0.25 – 1.40) *Very low*	1.18 (0.36 – 3.86) *NP*	0.87 (0.22 – 3.40) *NP*	0.62 (0.28 – 1.36) *Very low*	1.04 (0.30 – 3.60) *NP*	0.60 (0.19 – 1.90) *NP*	0.56 (0.23 – 1.39) *Very low*	0.55 (0.30 – 1.01) *Very low*
EP + d						1.04 (0.25 – 4.24) *Very low*	0.61 (0.14 – 2.74) *NP*	1.22 (0.32 – 4.73) *Very low*	0.90 (0.28 – 2.96) *Very low*	0.64 (0.16 – 2.51) *NP*	1.08 (0.26 – 4.39) *Very low*	0.62 (0.24 – 1.59) *Low*	0.58 (0.13 – 2.67) *NP*	0.57 (0.15 – 2.24) *NP*
ER + d							0.59 (0.17 – 2.07) *NP*	1.18 (0.53 – 2.64) *Very low*	0.87 (0.24 – 3.10) *Very low*	0.62 (0.21 – 1.84) *NP*	1.04 (0.43 – 2.53) *Low*	0.60 (0.21 – 1.70) *Very low*	0.56 (0.16 – 2.03) *NP*	0.55 (0.19 – 1.64) *NP*
FV + d								2.01 (0.61 – 6.67) *NP*	1.48 (0.37 – 5.88) *NP*	1.05 (0.46 – 2.38) *Very low*	1.77 (0.50 – 6.23) *NP*	1.02 (0.32 – 3.29) *NP*	0.96 (0.38 – 2.41) *Very low*	0.94 (0.50 – 1.77) *Low*
IR + d									0.74 (0.22 – 2.47) *Very low*	0.52 (0.19 – 1.45) *NP*	0.88 (0.40 – 1.96) *Very low*	0.51 (0.19 – 1.34) *Very low*	0.48 (0.14 – 1.62) *NP*	0.47 (0.17 – 1.30) *NP*
IsP + d										0.71 (0.21 – 2.41) *NP*	1.19 (0.34 – 4.24) *Very low*	0.69 (0.33 – 1.41) *Very low*	0.65 (0.16 – 2.61) *NP*	0.63 (0.19 – 2.16) *NP*
K + d											1.68 (0.57 – 5.01) *NP*	0.97 (0.36 – 2.61) *NP*	0.91 (0.39 – 2.14) *Very low*	0.90 (0.53 – 1.51) *Low*

		Treatment B													
		DK + d	DoxV	DR + d	DV + d	EP + d	ER + d	FV + d	IR + d	IsP + d	K + d	KR + d	P + d	PV + d	V + d
	KR + d												0.58 (0.20 – 1.63) *Very low*	0.54 (0.15 – 1.95) *NP*	0.53 (0.18 – 1.58) *NP*
	P + d													0.94 (0.29 – 3.11) *NP*	0.92 (0.34 – 2.48) *NP*
	PV + d														0.98 (0.50 – 1.92) *Low*

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin,, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib.

NP: not possible to GRADE because the comparison is across networks.

Only listed treatment regimens relevant for Norway

Table 8: Summary of findings for overall survival
Treatments are ordered by overall rank relevant for non-refractory patients

Treatment*	Rank (P-score)§ relevant for non-refractory patients	Rank (P-score)§ of treatments relevant for people who are:		
		Refractory to R	Refractory to V	Refractory to R & V
DR + d	1 (0.86)	NA	1 (0.84)	NA
IR + d	2 (0.85)	NA	2 (0.83)	NA
DV + d	3 (0.79)	1 (0.78)	NA	NA
KR + d	4 (0.78)	NA	3 (0.75)	NA
ER + d	5 (0.77)	NA	4 (0.73)	NA
EP + d	6 (0.73)	2 (0.75)	5 (0.67)	1 (0.77)
IsP + d	7 (0.70)	3 (0.72)	6 (0.63)	2 (0.74)
R + d	8 (0.68)	NA	7 (0.63)	NA
DK + d	9 (0.67)	4 (0.70)	8 (0.60)	3 (0.71)
K + d	13 (0.52)	8 (0.57)	9 (0.45)	4 (0.58)
P + d	14 (0.50)	9 (0.56)	10 (0.44)	5 (0.57)
FV + d	15 (0.49)	10 (0.54)	NA	NA
PV + d	17 (0.46)	12 (0.52)	NA	NA
V + d	19 (0.44)	14 (0.51)	NA	NA
DoxV	24 (0.34)	19 (0.41)	NA	NA

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: pomalidomide, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, NA: not applicable, P: pomalidomide, R: lenalidomide, V: bortezomib
** The Methods chapter describes how treatments are defined.*
§ Treatments are ranked with respect to this outcome from best (rank 1) to worst according to P-score. A lower rank should not be interpreted to mean that a treatment is definitively worse than a higher-ranked treatment. Only listed treatment regimens relevant for Norway. Ranks are calculated for all treatments included in the NMA (i.e., ranks may not begin at 1 and ranks for treatments not relevant to Norway are not shown).

NOTE: We have limited confidence in the specific order in which these treatments are ranked, and therefore caution against using this ranking uncritically.

Among treatment regimens relevant for Norway, the three highest ranked treatments for non-refractory patients for OS are [DR + d], [IR + d] and [DV + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are 86%, 85% and 79%, respectively (*Table 8*).

For patients who are refractory to lenalidomide (R) (i.e., not responding to lenalidomide), the three highest ranked relevant treatment regimens are [DV + d], [EP + d] and [IsP + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are 78%, 75% and 72%, respectively (*Table 8*).

For patients who are refractory to bortezomib (V) (i.e., not responding to bortezomib), the three highest ranked relevant treatment regimens are [DR + d], [IR + d] and [KR + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are 84%, 83% and 75%, respectively (*Table 8*).

For patients who are refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V) (i.e., not responding to either lenalidomide or bortezomib), the three highest ranked relevant treatment regimens are [EP + d], [IsP + d] and [DK + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are 77%, 74% and 71%, respectively (*Table 8*).

The matrix plot (*Table 7*) presents the NMA effect estimates for OS, for all possible comparisons between the treatment regimens relevant to Norway. As shown for OS, none of the 105 NMA effect estimates were statistically significant (*Table 7*).

Judgements about the ranking of the various treatment regimens should not be made without also taking the certainty of the evidence into consideration. We were not able to assess the certainty of evidence for 54 of 105 of the comparisons between the relevant treatment regimens, because the GRADE method has not yet been extended to address disconnected networks (*Figure 7*). Of the 51 comparisons we could assess however, the majority was set as very low, mostly due to very wide 95% confidence intervals (*Table 7*). Details of our assessment of GRADE is presented in *Appendix 9 - Detailed GRADE: overall survival*. As such, for OS we cannot confidently say that one treatment regimen is better than another. In assessing the results of OS, it would be reasonable, if possible, to put more weight on the direct estimates from the individual studies, rather than on the NMA results.

Even though our results show that the treatment regimens [IR + d] and [DV + d] are ranked second and third highest for patients that are non-refractory to any drug with 85% and 79% probability of being the best, respectively, we have very low confidence in all their effect estimates (*Table 7*, *Appendix 9 - Detailed GRADE: overall survival*). The NMA effect estimate of the treatment regimen [IR + d] (compared with [R + d]), is based on two studies: one large international study (TOURMALINE-MM1) which showed little or no difference on OS between the two groups, and one very small regional (Chinese) study, which showed that the intervention group had a substantial improvement of OS (37, 38). As shown in *Figure 6,* the 95% confidence intervals of these two studies do not overlap. There are several factors that could explain this discrepancy, including genetic differences between the study populations, and differences in the follow up treatments after progression. This, in addition to inconsistent results in the two studies, and the wide 95% confidence interval in the direct NMA effect estimate, caused us to rate down the certainty of evidence to very low (*Appendix 9 - Detailed GRADE: overall survival*).

Similarly, the NMA effect estimate of the treatment regimen [DV + d] (compared with [V + d]), is also based on two studies: one large international study (CASTOR), and a smaller study conducted exclusively in China (LEPUS) (39, 60). The smaller LEPUS study showed a point estimate that indicated better effect on OS than the larger CASTOR study (*Figure 6*). Contrary to [IR + d] though, effect estimates of [DV + d] vs [V + d] were more consistent as the 95% confidence intervals overlap, suggesting that [DV + d] treatment in the two studies may have similar effect on OS (*Figure 6*). Similar to [IR + d], the effect discrepancies for [DV + d] in the LEPUS and CASTOR studies may be caused by several factors, including differences (genetic and others) between the study populations, as well as potential differences in the follow-up treatments after progression. Based on this, we rated down the certainty of evidence to very low (*Appendix 9 - Detailed GRADE: overall survival*).

Transitivity analysis for overall survival

In analyses performed to assess the transitivity assumption we found statistically significant ($P<0.05$) associations between treatment comparison and the following study and baseline patient characteristics: study setting, funding source, number of previous treatment lines, and the percentage of patients with stage I and III disease. However, there is substantial variability across all variables studied.

We judge that associations with study setting and funding source are unlikely to threaten the transitivity assumption. These associations are “significant” because there are a small number of specific treatment comparisons that were either not multinational studies or that were not industry-funded. I.e., while the p-value is significant, there is almost no variation with respect to treatment comparison.

Due to lack of data, it was not possible to perform these analyses for the percentage of patients who were Caucasian, who were refractory to immunomodulatory drugs, or had performance status ≥ 3. We do not have strong evidence that transitivity may be threatened with respect to these characteristics, but it is possible.

Of the characteristics studied, there is only convincing evidence of potentially important associations with respect to number of previous lines of treatment and disease stage, and these could in principle threaten transitivity. Our systematic review, meta-analysis, and simulation study (34) did not identify that these variables are important effect modifiers, though some uncertainty remains, and we did not find any evidence of inconsistency between direct, indirect, and NMA estimates. We therefore conclude that any violations of the assumptions underpinning the NMA do not manifest as detectable inconsistency and the estimates are probably trustworthy. Ideally, we would have also used loop-based methods to assess inconsistency, but this was not possible because there were no closed loops.

Sensitivity analysis — China Continuation Study

Figure 8 shows how P-scores differ when the China Continuation Study is removed from the NMA for OS. For non-refractory patients, the P-score for [IR + d] changes from 0.85 to 0.73. For patients who are refractory to V, the P-score for [IR + d] changes from 0.83 to 0.69. These differences result in a marked drop in rankings for [IR + d]; this is addressed further in *Discussion*.

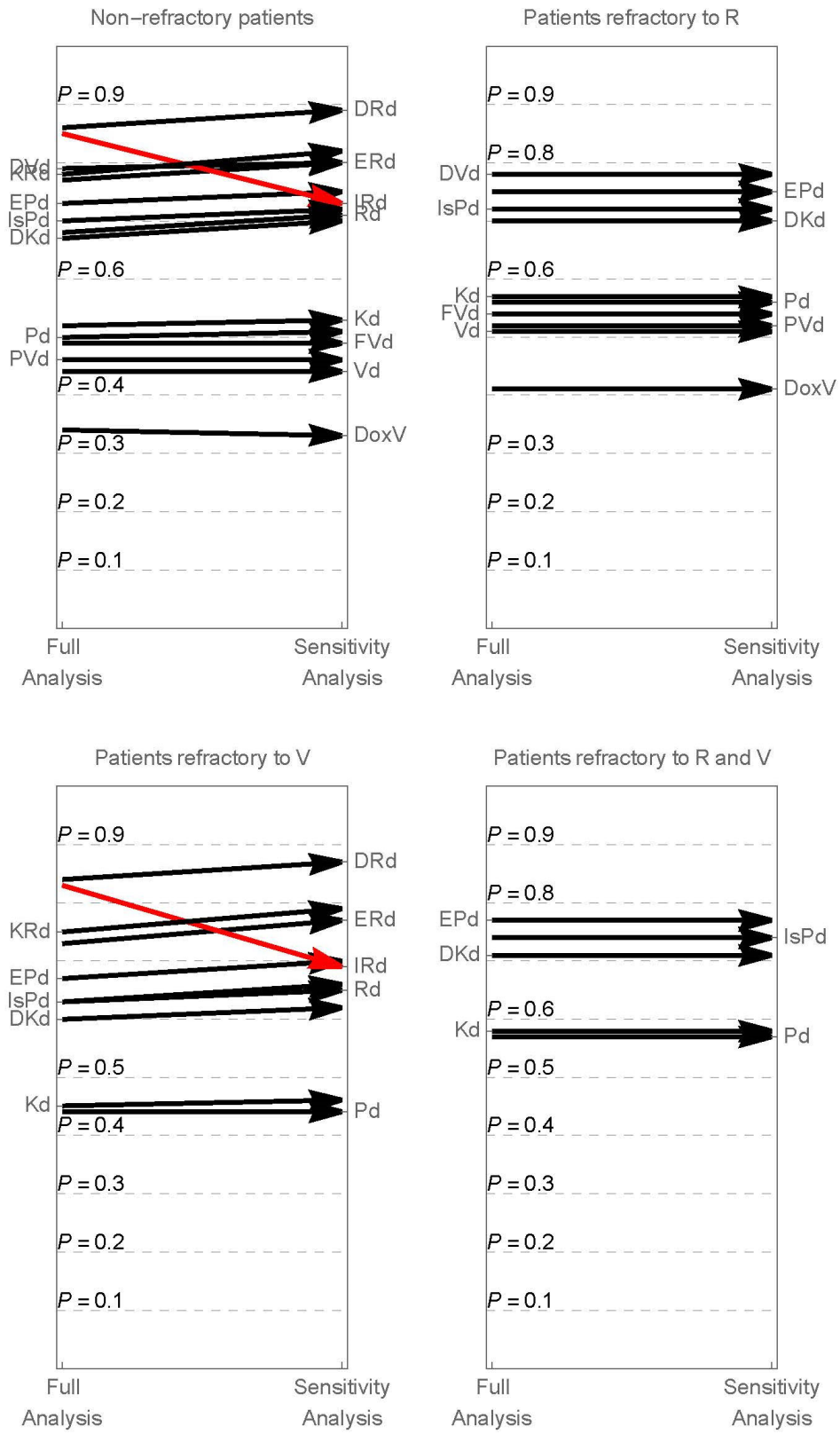


Figure 8: Sensitivity analysis results showing the effect of removing the China Continuation Study on P-scores for overall survival
D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: pomalidomide, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, P: pomalidomide, R: lenalidomide, V: bortezomib

Results – Quality of life

NMA results

The NMA of QoL resulted in three disconnected networks (*Figure 9*) with a total of 12 treatment regimens. A NMA was performed using data on the 12 treatments from nine RCTs that enrolled a total of 5063 patients (*Appendix 10 - Additional results: quality of life*).

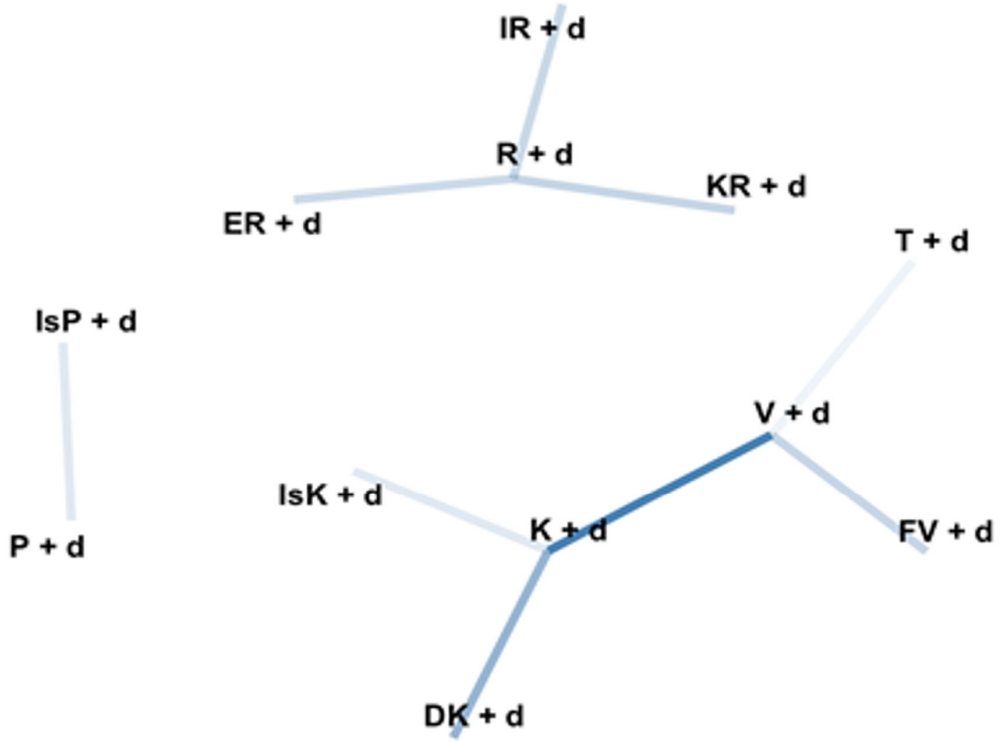


Figure 9: Network topology for quality of life
Each vertex represents a treatment, and each edge (line) represents a direct treatment comparison. More precise estimates (e.g., those supported by studies with larger sample sizes) are indicated by darker edges. D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: pomalidomide, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, P: pomalidomide, R: lenalidomide, T: thalidomide, V: bortezomib

We used random effects component NMA to estimate average difference in mean QLQ-C30 Global Health Status score and account for between-study heterogeneity. A positive difference indicates higher (better) QoL relative to a comparator. The variance component modelling heterogeneity, and hence I^2, could not be estimated, so the resulting model may misestimate the degree of uncertainty that would exist if this could have been estimated. The matrix plot (*Table 9*) presents estimates of average differences and 95% confidence intervals, in addition to our assessment of the certainty of evidence, for treatment regimens relevant for Norway.

The summary of findings table (*Table 10*) presents treatment regimens relevant for Norway ranked by P-score for non-refractory patients, along with assessments of certainty of evidence (GRADE). It also presents ranked treatments for patients who are refractory to lenalidomide and/or bortezomib.

Table 9: Matrix plot - quality of life

Treatment A	Treatment B									
	DK + d	**ER + d**	**FV + d**	**IR + d**	**IsK + d**	**IsP + d**	**K + d**	**KR + d**	**P + d**	**V + d**
R + d	-3.31 (-6.80 – 0.19) *NP*	-0.46 (-4.83 – 3.91) *High*	-0.02 (-4.37 – 4.33) *NP*	-1.90 (-6.03 – 2.23) *High*	0.30 (-5.73 – 6.33) *NP*	-2.79 (-6.43 – 0.85) *NP*	-3.25 (-6.12 – -0.38) *NP*	-4.81 (-8.75 – -0.87) *Moderate*	-0.79 (-4.43 – 2.85) *NP*	0.26 (-2.61 – 3.13) *NP*
DK + d		2.85 (-1.81 – 7.51) *NP*	3.29 (-1.65 – 8.23) *Moderate*	1.41 (-3.14 – 5.96) *NP*	3.61 (-3.33 –10.55) *Low*	0.52 (-3.84 – 4.88) *NP*	0.06 (-2.38 – 2.50) *High*	-1.50 (-5.97 – 2.97) *NP*	2.52 (-1.84 – 6.88) *NP*	3.57 (0.68 – 6.46) *High*
ER + d			0.44 (-4.89 – 5.77) *NP*	-1.44 (-7.45 – 4.57) *High*	0.76 (-6.02 – 7.54) *NP*	-2.33 (-7.11 – 2.44) *NP*	-2.79 (-7.00 – 1.42) *NP*	-4.35 (-10.23 – 1.53) *Low*	-0.33 (-5.11 – 4.44) *NP*	0.72 (-3.49 – 4.93) *NP*
FV + d				-1.88 (-7.12 – 3.36) *NP*	0.32 (-7.47 – 8.11) *Low*	-2.77 (-7.84 – 2.30) *NP*	-3.23 (-7.52 – 1.06) *High*	-4.79 (-9.96 – 0.38) *NP*	-0.77 (-5.84 – 4.30) *NP*	0.28 (-3.72 – 4.28) *High*
IR + d					2.20 (-4.50 – 8.90) *NP*	-0.89 (-5.56 – 3.78) *NP*	-1.35 (-5.44 – 2.74) *NP*	-2.91 (-8.62 – 2.80) *Low*	1.11 (-3.56 – 5.78) *NP*	2.16 (-1.93 – 6.25) *NP*
IsK + d						-3.09 (-9.66 – 3.48) *NP*	-3.55 (-10.05 – 2.95) *Moderate*	-5.11 (-11.76 – 1.53) *NP*	-1.09 (-7.66 – 5.48) *NP*	-0.04 (-6.72 – 6.64) *Moderate*
IsP + d							-0.46 (-4.33 – 3.42) *NP*	-2.02 (-6.60 – 2.57) *NP*	2.00 (-4.33 – 8.33) *Low*	3.05 (-0.82 – 6.93) *NP*
K + d								-1.56 (-5.56 – 2.44) *NP*	2.46 (-1.42 – 6.33) *NP*	3.51 (1.96 – 5.05) *High*
KR + d									4.02 (-0.57 – 8.60) *NP*	5.07 (1.07 – 9.07) *NP*
P + d										1.05 (-2.82 – 4.93) *NP*

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib.

NP: not possible to GRADE because the comparison is across networks. Statistically significant effect estimates are highlighted in either pink (favours treatment A) or blue (favours treatment B).

Only listed treatment regimens relevant for Norway

Table 10: Summary of findings for difference in mean QLQ-C30 Global Health Status score

Treatments are ordered by overall rank relevant for non-refractory patients

Treatment*	Rank (P-score)§ relevant for non-refractory patients	Rank (P-score)§ of treatments relevant to people who are:		
		Refractory to R	Refractory to V	Refractory to R & V
KR + d	1 (0.86)	NA	1 (0.81)	NA
K + d	3 (0.73)	2 (0.71)	3 (0.66)	3 (0.63)
DK + d	4 (0.72)	3 (0.71)	4 (0.66)	2 (0.63)
IsP + d	5 (0.65)	4 (0.64)	5 (0.59)	4 (0.55)
IR + d	6 (0.53)	NA	6 (0.48)	NA
P + d	7 (0.38)	5 (0.38)	7 (0.33)	5 (0.27)
ER + d	8 (0.34)	NA	8 (0.30)	NA
IsK + d	9 (0.29)	7 (0.29)	9 (0.25)	6 (0.21)
FV + d	10 (0.29)	6 (0.29)	NA	NA
R + d	11 (0.25)	NA	10 (0.19)	NA
V + d	12 (0.22)	8 (0.23)	NA	NA

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: pomalidomide, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, NA: not applicable, P: pomalidomide, R: lenalidomide, V: bortezomib

** The Methods chapter describes how treatments are defined.*

§ Treatments are ranked with respect to this outcome from best (rank 1) to worst according to P-score. A lower rank should not be interpreted to mean that a treatment is definitively worse than a higher-ranked treatment.

Only listed treatment regimens relevant for Norway. Ranks are calculated for all treatments included in the NMA (i.e., ranks may not begin at 1 and ranks for treatments not relevant to Norway are not shown).

NOTE: We have limited confidence in the specific order in which these treatments are ranked, and therefore caution against using this ranking uncritically.

Among treatment regimens relevant for Norway, the three highest ranked treatments for non-refractory patients for QoL are [KR + d], [K + d] and [DK + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are 86%, 73% and 72%, respectively (*Table 10*).

For patients who are refractory to lenalidomide (R) (i.e., not responding to lenalidomide), the three highest ranked relevant treatment regimens are [K + d], [DK + d] and [IsP + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are 71%, 71% and 64%, respectively (*Table 10*).

For patients who are refractory to bortezomib (V) (i.e., not responding to lenalidomide), the three highest ranked relevant treatment regimens are [KR + d], [K + d] and [DK + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are 81%, 66% and 66%, respectively (*Table 10*).

For patients who are refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V) (i.e., not responding to either lenalidomide or bortezomib), the three highest ranked relevant treatment regimens are [DK + d], [K + d] and [IsP + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are 63%, 63% and 55%, respectively (*Table 10*).

The matrix plot (*Table 9*) presents the NMA effect estimates for QoL, for all possible comparisons between the treatment regimens relevant to Norway. For QoL, only five of 55 NMA effect estimates were statistically significant (*Table 9*):

- [K + d] vs. [R + d] – indirect comparison across networks
- [K + d] vs. [V + d] – direct comparison
- [KR + d] vs. [R + d] – direct comparison

- [KR + d] vs. [V + d] – indirect comparison across networks
- [DK + d] vs. [V + d] – indirect comparison within the same network

Judgements about the ranking of the various treatment regimens should not be made without also taking the certainty of the evidence into consideration. We were not able to assess the certainty of evidence for 38 of 55 of the comparisons between the relevant treatment regimens, because the GRADE method has not yet been extended address disconnected networks (*Figure 9*). However, the 17 NMA effect estimates that we could assess, were set between high and low certainty of evidence (*Table 9*). For the five significant NMA estimates, we could only assess certainty of evidence for three (*Table 9*):

- [K + d] vs. [V + d]: high certainty of evidence
- [DK + d] vs. [V + d]: high certainty of evidence
- [KR + d] vs. [R + d]: moderate certainty of evidence

Details of our assessment of GRADE is presented in *Appendix - Detailed GRADE: quality of life*.

Transitivity analysis for quality of life

We were unable to perform the planned analyses of study and baseline patient characteristics, or the analysis of inconsistency between the direct, indirect, and network evidence, for this outcome due to insufficient data. We therefore rely on a conceptual evaluation of the validity of the transitivity assumption.

Results – Severe adverse events

NMA results

The NMA of SAE resulted in three disconnected networks (*Figure 10*) with a total of 30 treatment regimens. A NMA was performed using data on the 30 treatments from 31 RCTs that enrolled a total of 12 124 patients (*Appendix 10 - Additional results: severe adverse events*).

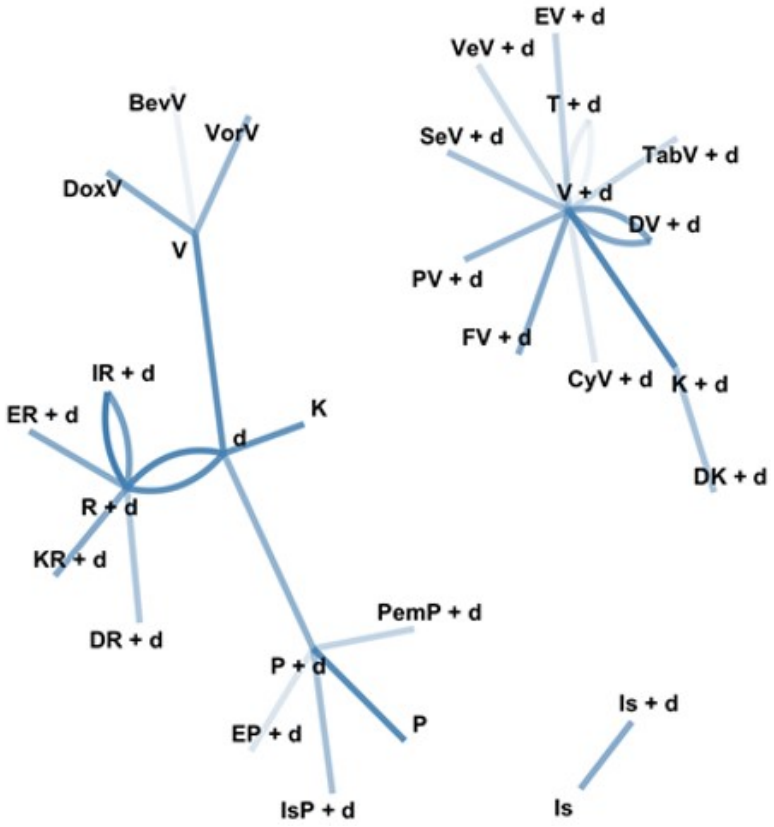


Figure 10: Network topology for severe adverse events
Each vertex represents a treatment, and each edge (line) represents a direct treatment comparison. More precise estimates (e.g., those supported by studies with larger sample sizes) are indicated by darker edges. Bev: bevacizumab, Cy: cyclophosphamide, d: dexamethasone, D: daratumumab, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: pomalidomide, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, P: pomalidomide, Pem: pembrolizumab, R: lenalidomide, Se: selinexor, Tab: tabalumab, V: bortezomib, Ve: venetoclax, Vor: vorinostat

We used random effects component NMA to estimate average incidence rate ratios (IRRs) and account for between-study heterogeneity. An average treatment effect estimate should not be misinterpreted as being equivalent to an estimate from a single study (which cannot account for between-study heterogeneity). Consequently, confidence intervals on average treatment effect estimates may be wider that those arising from individual studies. The matrix plot (*Table 11*) presents estimates of IRRs and 95% confidence intervals, in addition to our assessment of the certainty of evidence, for treatment regimens relevant for Norway. Heterogeneity (I^2) was estimated to be 4.3% (95% CI 0% to 72.1%).

The summary of findings table (*Table 12*) presents treatment regimens relevant for Norway ranked by P-score for non-refractory patients, along with assessments of certainty of evidence (GRADE). It also presents ranked treatments for patients who are refractory to lenalidomide and/or bortezomib.

Table 11: Matrix plot - severe adverse events

Treatment A \ Treatment B	DK + d	DoxV	DR + d	DV + d	EP + d	ER + d	FV + d	IR + d	IsP + d	K + d	KR + d	P + d	PV + d	V + d
R + d	0.92 (0.32 – 2.70) *NP*	1.23 (0.50 – 3.06) *Very low*	0.50 (0.23 – 1.09) *Moderate*	0.70 (0.29 – 1.68) *NP*	1.98 (0.54 – 7.20) *Very low*	0.70 (0.36 – 1.36) *Moderate*	0.99 (0.37 – 2.67) *NP*	0.56 (0.38 – 0.84) *Low*	1.21 (0.40 – 3.63) *Very low*	1.94 (0.92 – 4.12) *NP*	0.63 (0.33 – 1.20) *Moderate*	2.35 (1.06 – 5.21) *Very low*	1.08 (0.39 – 3.03) *NP*	1.92 (0.91 – 4.07) *NP*
DK + d		1.34 (0.41 – 4.40) *NP*	0.54 (0.14 – 2.03) *NP*	0.76 (0.28 – 2.06) *Very low*	2.14 (0.44 –10.41) *NP*	0.76 (0.22 – 2.68) *NP*	1.07 (0.35 – 3.23) *Very low*	0.61 (0.19 – 1.91) *NP*	1.31 (0.31 – 5.46) *NP*	2.10 (0.98 – 4.51) *Moderate*	0.68 (0.19 – 2.38) *NP*	2.54 (0.76 – 8.54) *NP*	1.17 (0.38 – 3.65) *Very low*	2.08 (0.85 – 5.08) *Low*
DoxV			0.40 (0.12 – 1.33) *Very low*	0.57 (0.23 – 1.41) *NP*	1.60 (0.37 – 7.01) *Very low*	0.57 (0.19 – 1.75) *Very low*	0.80 (0.29 – 2.23) *NP*	0.46 (0.17 – 1.23) *Very low*	0.98 (0.26 – 3.63) *Very low*	1.57 (0.63 – 3.94) *NP*	0.51 (0.17 – 1.55) *Very low*	1.90 (0.65 – 5.54) *Very low*	0.88 (0.31 – 2.53) *NP*	1.56 (0.71 – 3.44) *NP*
DR + d				1.41 (0.43 – 4.56) *NP*	3.98 (0.88 –18.05) *Very low*	1.42 (0.51 – 3.94) *Very low*	1.99 (0.56 – 7.05) *NP*	1.13 (0.47 – 2.73) *Very low*	2.44 (0.63 – 9.39) *Very low*	3.91 (1.32 –11.58) *NP*	1.26 (0.46 – 3.50) *Very low*	4.73 (1.55 –14.47) *Low*	2.19 (0.60 – 7.95) *NP*	3.87 (1.31 –11.45) *NP*
DV + d					2.83 (0.66 –12.16) *NP*	1.01 (0.34 – 3.01) *NP*	1.41 (0.64 – 3.13) *Very low*	0.81 (0.31 – 2.11) *NP*	1.73 (0.48 – 6.28) *NP*	2.78 (1.45 – 5.32) *Low*	0.90 (0.30 – 2.68) *NP*	3.36 (1.19 – 9.55) *NP*	1.55 (0.67 – 3.58) *Very low*	2.75 (1.75 – 4.34) *Low*
EP + d						0.36 (0.08 – 1.52) *Very low*	0.50 (0.11 – 2.31) *NP*	0.28 (0.07 – 1.10) *Very low*	0.61 (0.17 – 2.18) *Very low*	0.98 (0.25 – 3.93) *NP*	0.32 (0.07 – 1.35) *Very low*	1.19 (0.43 – 3.29) *Low*	0.55 (0.12 – 2.59) *NP*	0.97 (0.24 – 3.89) *NP*
ER + d							1.40 (0.43 – 4.62) *NP*	0.80 (0.37 – 1.73) *Very low*	1.72 (0.48 – 6.19) *Very low*	2.76 (1.02 – 7.50) *NP*	0.89 (0.35 – 2.25) *Very low*	3.34 (1.19 – 9.39) *Low*	1.54 (0.46 – 5.22) *NP*	2.73 (1.01 – 7.42) *NP*
FV + d								0.57 (0.19 – 1.66) *NP*	1.23 (0.31 – 4.82) *NP*	1.97 (0.89 – 4.37) *Low*	0.63 (0.19 – 2.08) *NP*	2.38 (0.76 – 7.46) *NP*	1.10 (0.42 – 2.86) *Very low*	1.95 (1.02 – 3.73) *High*
IR + d									2.15 (0.67 – 6.93) *Very low*	3.45 (1.47 – 8.11) *NP*	1.11 (0.52 – 2.40) *Very low*	4.18 (1.71 –10.21) *Very low*	1.93 (0.64 – 5.81) *NP*	3.42 (1.46 – 8.02) *NP*
IsP + d										1.60 (0.48 – 5.36) *NP*	0.52 (0.14 – 1.86) *Very low*	1.94 (0.91 – 4.13) *Very low*	0.90 (0.22 – 3.61) *NP*	1.59 (0.48 – 5.30) *NP*
K + d											0.32 (0.12 – 0.87) *NP*	1.21 (0.47 – 3.10) *NP*	0.56 (0.24 – 1.29) *Low*	0.99 (0.62 – 1.57) *High*

		Treatment B													
		DK + d	DoxV	DR + d	DV + d	EP + d	ER + d	FV + d	IR + d	IsP + d	K + d	KR + d	P + d	PV + d	V + d
	KR + d												3.75 (1.34 –10.49) *Low*	1.73 (0.51 – 5.84) *NP*	3.07 (1.14 – 8.28) *NP*
	P + d													0.46 (0.14 – 1.49) *NP*	0.82 (0.32 – 2.09) *NP*
	PV + d														1.77 (0.88 – 3.57) *Moderate*

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib.
NP: not possible to GRADE because the comparison is across networks. Statistically significant effect estimates are highlighted in either pink (favours treatment A) or blue (favours treatment B).
Only listed treatment regimens relevant for Norway

Table 12: Summary of findings for severe adverse events
Treatments are ordered by overall rank relevant for non-refractory patients

Treatment*	Rank (P-score)§ relevant for non-refractory patients	Rank (P-score)§ of treatments relevant to people who are:		
		Refractory to R	Refractory to V	Refractory to R & V
P + d	8 (0.69)	8 (0.62)	7 (0.61)	7 (0.43)
V + d	11 (0.62)	13 (0.53)	NA	NA
K + d	12 (0.62)	12 (0.53)	10 (0.54)	10 (0.33)
EP + d	13 (0.60)	11 (0.54)	9 (0.55)	8 (0.37)
DoxV	17 (0.41)	18 (0.33)	NA	NA
IsP + d	18 (0.40)	17 (0.33)	11 (0.37)	11 (0.17)
PV + d	20 (0.36)	20 (0.29)	NA	NA
R + d	22 (0.33)	NA	12 (0.31)	NA
FV + d	23 (0.32)	22 (0.25)	NA	NA
DK + d	24 (0.29)	23 (0.23)	13 (0.28)	12 (0.09)
ER + d	26 (0.19)	NA	14 (0.18)	NA
DV + d	27 (0.17)	25 (0.13)	NA	NA
KR + d	28 (0.15)	NA	15 (0.14)	NA
IR + d	29 (0.11)	NA	16 (0.10)	NA
DR + d	30 (0.09)	NA	17 (0.08)	NA

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: pomalidomide, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, P: pomalidomide, NA: not applicable, R: lenalidomide, V: bortezomib
** The Methods chapter describes how treatments are defined.*
§ Treatments are ranked with respect to this outcome from best (rank 1) to worst according to P-score. A lower rank should not be interpreted to mean that a treatment is definitively worse than a higher-ranked treatment. Only listed treatment regimens relevant for Norway. Ranks are calculated for all treatments included in the NMA (i.e., ranks may not begin at 1 and ranks for treatments not relevant to Norway are not shown).

NOTE: We have limited confidence in the specific order in which these treatments are ranked, and therefore caution against using this ranking uncritically.

Perhaps unsurprisingly, the treatment regimens ranked highest in terms of OS, were ranked lowest for SAE, and vice versa. That is to say the more "aggressive" treatments appear to be associated with higher rates of SAEs.

Among treatment regimens relevant for Norway, the three highest ranked treatments for non-refractory patients for SAE are [P + d], [V + d] and [K + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are 69%, 62% and 62%, respectively (*Table 12*). These treatment regimens were among the lowest ranked treatment regimens in terms of OS.

For patients who are refractory to lenalidomide (R) (i.e., not responding to lenalidomide), the three highest ranked relevant treatment regimens are [P + d], [V + d] and [K + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens are 62%, 53% and 53%, respectively (*Table 12*).

For patients who are refractory to bortezomib (V) (i.e., not responding to lenalidomide), the three highest ranked relevant treatment regimens are [P + d], [EP + d] and [K + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are 61%, 55% and 54%, respectively (*Table 12*).

For patients who are refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V) (i.e., not responding to either lenalidomide or bortezomib), the three highest ranked relevant treatment regimens are [P + d], [EP + d] and [K + d]. The estimated probabilities that

these are the best of all analysed treatment regimens, are 43%, 37% and 33%, respectively (*Table 12*).

The matrix plot (*Table 11*) presents the NMA effect estimates for SAE, for all possible comparisons between the treatment regimens relevant to Norway. For SAE, only 18 of 105 NMA effect estimates were statistically significant (*Table 11*).

Judgements about the ranking of the various treatment regimens should not be made without also taking the certainty of the evidence into consideration. We were not able to assess the certainty of evidence for 54 of 105 of the comparisons between the relevant treatment regimens, because the GRADE method has not yet been extended address disconnected networks (*Figure 10*). However, the 51 NMA effect estimates that we could assess, were set between high and very low certainty of evidence, with the majority set as low or very low (*Table 11*). Of the 18 significant NMA estimates, we could only assess certainty of evidence for nine NMA estimates, in which one were set as high, six were set as low, and two were set as very low (*Table 11*). Details of our assessment of GRADE is presented in *Appendix 9 - Detailed GRADE: severe adverse events.*

Transitivity analysis for severe adverse events

Results of analyses performed to assess the transitivity assumption were consistent with those for OS.

Direct evidence

Evidence extracted directly from the included studies of HRs with 95% confidence intervals for PFS for treatment regimens relevant for Norway, ,was set into a forest plot, along with assessments of certainty of evidence (GRADE), and study name (*Figure 11*). Within the forest plot, the direct evidence is organized after the common treatments (i.e., treatment B), such as [K + d], [P + d], etc.

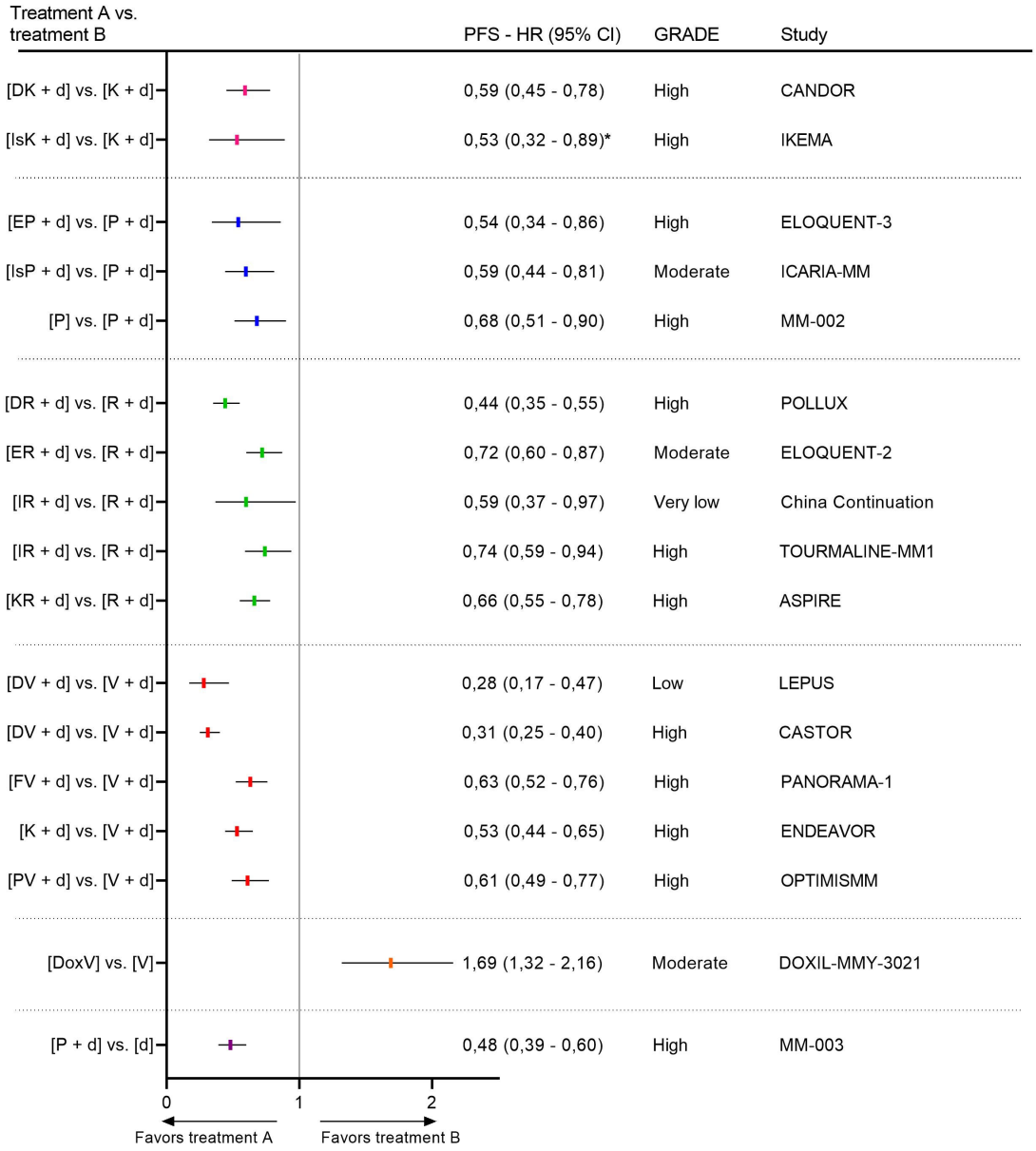


Figure 11: Forest plot of direct evidence – progression-free survival
** 95,4% confidence interval. Only shown treatment regimens that are relevant for Norway. CI: confidence interval, D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: pomalidomide, HR: hazard ratio, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, PFS: progression-free survival, P: pomalidomide, R: lenalidomide, V: bortezomib. HR<1 favours treatment A, HR>1 favours treatment B*

NMA results

The NMA of PFS resulted in five disconnected networks (*Figure 12*) with a total of 35 treatment regimens. A NMA was performed using data on the 35 treatments from 32 RCTs that enrolled a total of 11 936 patients (*Appendix 10 - Additional results: progression-free survival*).

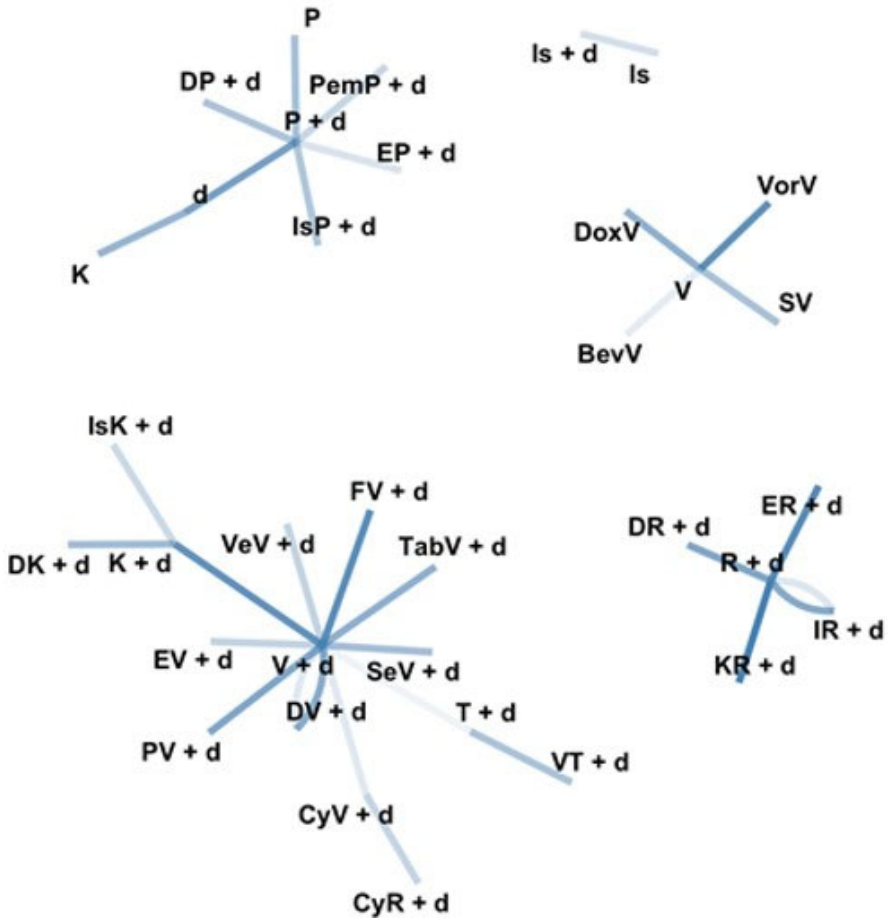


Figure 12: Network topology for progression-free survival
Each vertex represents a treatment, and each edge (line) represents a direct treatment comparison. More precise estimates (e.g., those supported by studies with larger sample sizes) are indicated by darker edges. Bev: bevacizumab, Cy: cyclophosphamide, d: dexamethasone, D: daratumumab, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: pomalidomide, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, P: pomalidomide, Pem: pembrolizumab, R: lenalidomide, Se: selinexor, T: thalidomide, Tab: tabalumab, V. bortezomib, Ve: venetoclax, Vor: vorinostat

We used random effects component NMA to estimate average HRs and account for between-study heterogeneity. The variance component was estimated to be zero, so the resulting model is equivalent to a fixed (common) effects model and may underestimate the degree of uncertainty that would exist if more studies could have been included. The matrix plot (*Table 13*) presents estimates of HRs and 95% confidence intervals, in addition to our assessment of the certainty of evidence, for treatment regimens relevant for Norway. Heterogeneity (I^2) was estimated to be 0% (95% CI 0% to 36.7%).

The summary of findings table (*Table 14*) presents treatment regimens relevant for Norway ranked by P-score for non-refractory patients, along with assessments of certainty of evidence (GRADE). It also presents ranked treatments for patients who are refractory to lenalidomide and/or bortezomib.

Table 13: Matrix plot - progression-free survival

Treatment A	Treatment B														
	DK + d	**DoxV**	**DR + d**	**DV + d**	**EP + d**	**ER + d**	**FV + d**	**IR + d**	**IsK + d**	**IsP + d**	**K + d**	**KR + d**	**P + d**	**PV + d**	**V + d**
R + d	3.35 (2.13 – 5.26) *NP*	1.20 (0.79 – 1.82) *NP*	2.27 (1.81 – 2.85) *High*	3.44 (2.17 – 5.45) *NP*	5.65 (3.37 – 9.48) *NP*	1.39 (1.15 – 1.67) *High*	1.66 (1.06 – 2.61) *NP*	1.41 (1.14 – 1.73) *Low*	3.73 (2.20 – 6.33) *NP*	5.12 (3.49 – 7.50) *NP*	1.98 (1.38 – 2.83) *NP*	1.52 (1.27 – 1.80) *High*	3.05 (2.42 – 3.84) *NP*	1.72 (1.08 – 2.74) *NP*	1.05 (0.70 – 1.58) *NP*
DK + d		0.36 (0.22 – 0.58) *NP*	0.68 (0.42 – 1.10) *NP*	1.03 (0.69 – 1.53) *Very low*	1.69 (0.86 – 3.32) *NP*	0.41 (0.26 – 0.67) *NP*	0.50 (0.34 – 0.73) *High*	0.42 (0.26 – 0.68) *NP*	1.11 (0.69 – 1.79) *Low*	1.53 (0.85 – 2.73) *NP*	0.59 (0.45 – 0.78) *High*	0.45 (0.28 – 0.73) *NP*	0.91 (0.56 – 1.49) *NP*	0.51 (0.34 – 0.77) *High*	0.31 (0.22 – 0.44) *High*
DoxV			1.89 (1.21 – 2.96) *NP*	2.86 (1.91 – 4.28) *NP*	4.70 (2.45 – 9.03) *NP*	1.16 (0.75 – 1.79) *NP*	1.38 (0.94 – 2.04) *NP*	1.17 (0.75 – 1.82) *NP*	3.10 (1.78 – 5.40) *NP*	4.26 (2.45 – 7.39) *NP*	1.64 (1.11 – 2.44) *NP*	1.26 (0.82 – 1.95) *NP*	2.54 (1.60 – 4.02) *NP*	1.43 (0.95 – 2.15) *NP*	0.87 (0.62 – 1.23) *NP*
DR + d				1.51 (0.92 – 2.48) *NP*	2.49 (1.44 – 4.29) *NP*	0.61 (0.46 – 0.82) *High*	0.73 (0.45 – 1.19) *NP*	0.62 (0.45 – 0.84) *Low*	1.64 (0.94 – 2.86) *NP*	2.25 (1.48 – 3.43) *NP*	0.87 (0.58 – 1.30) *NP*	0.67 (0.50 – 0.89) *High*	1.34 (1.01 – 1.79) *NP*	0.76 (0.46 – 1.24) *NP*	0.46 (0.30 – 0.72) *NP*
DV + d					1.64 (0.83 – 3.25) *NP*	0.40 (0.25 – 0.65) *NP*	0.48 (0.36 – 0.64) *Low*	0.41 (0.25 – 0.67) *NP*	1.08 (0.67 – 1.76) *Very low*	1.49 (0.83 – 2.68) *NP*	0.57 (0.43 – 0.77) *Low*	0.44 (0.27 – 0.71) *NP*	0.89 (0.54 – 1.47) *NP*	0.50 (0.37 – 0.68) *Low*	0.30 (0.25 – 0.38) *Low*
EP + d						0.25 (0.14 – 0.42) *NP*	0.29 (0.15 – 0.58) *NP*	0.25 (0.14 – 0.43) *NP*	0.66 (0.32 – 1.37) *NP*	0.91 (0.52 – 1.58) *Very low*	0.35 (0.19 – 0.65) *NP*	0.27 (0.16 – 0.46) *NP*	0.54 (0.34 – 0.86) *High*	0.30 (0.15 – 0.60) *NP*	0.19 (0.10 – 0.36) *NP*
ER + d							1.20 (0.75 – 1.92) *NP*	1.01 (0.76 – 1.34) *Very low*	2.68 (1.55 – 4.65) *NP*	3.68 (2.45 – 5.54) *NP*	1.42 (0.97 – 2.09) *NP*	1.09 (0.85 – 1.41) *Moderate*	2.20 (1.67 – 2.88) *NP*	1.24 (0.76 – 2.01) *NP*	0.75 (0.49 – 1.16) *NP*
FV + d								0.85 (0.52 – 1.37) *NP*	2.24 (1.39 – 3.61) *High*	3.08 (1.72 – 5.50) *NP*	1.19 (0.91 – 1.56) *Moderate*	0.91 (0.57 – 1.46) *NP*	1.83 (1.12 – 3.00) *NP*	1.03 (0.77 – 1.39) *Low*	0.63 (0.52 – 0.76) *High*
IR + d									2.65 (1.52 – 4.61) *NP*	3.64 (2.40 – 5.51) *NP*	1.41 (0.95 – 2.08) *NP*	1.08 (0.82 – 1.42) *Very low*	2.17 (1.64 – 2.87) *NP*	1.22 (0.74 – 2.00) *NP*	0.74 (0.48 – 1.16) *NP*
IsK + d										1.37 (0.72 – 2.61) *NP*	0.53 (0.36 – 0.78) *High*	0.41 (0.24 – 0.70) *NP*	0.82 (0.46 – 1.44) *NP*	0.46 (0.28 – 0.75) *High*	0.28 (0.18 – 0.43) *NP*
IsP + d											0.39 (0.23 – 0.64) *NP*	0.30 (0.20 – 0.44) *NP*	0.60 (0.44 – 0.81) *Moderate*	0.34 (0.19 – 0.61) *NP*	0.20 (0.12 – 0.35) *NP*

		Treatment B														
		DK + d	DoxV	DR + d	DV + d	EP + d	ER + d	FV + d	IR + d	IsK + d	IsP + d	K + d	KR + d	P + d	PV + d	V + d
Treatment A	K + d												0.77 (0.52 – 1.13) *NP*	1.54 (1.02 – 2.33) *NP*	0.87 (0.64 – 1.17) *Moderate*	0.53 (0.44 – 0.64) *High*
	KR + d													2.01 (1.54 – 2.63) *NP*	1.13 (0.70 – 1.84) *NP*	0.69 (0.45 – 1.06) *NP*
	P + d														0.56 (0.34 – 0.94) *NP*	0.34 (0.22 – 0.54) *NP*
	PV + d															0.61 (0.49 – 0.76) *High*

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib.

NP: not possible to GRADE because the comparison is across networks. Statistically significant effect estimates are highlighted in either pink (favours treatment A) or blue (favours treatment B).

Only listed treatment regimens relevant for Norway

Table 14: Summary of findings for progression-free survival
Treatments are ordered by overall rank relevant for non-refractory patients

Treatment*	Rank (P-score)§ relevant for non-refractory patients	Rank (P-score)§ of treatments relevant to people who are:		
		Refractory to R	Refractory to V	Refractory to R & V
EP + d	1 (0.97)	1 (0.96)	1 (0.95)	1 (0.93)
IsP + d	2 (0.96)	2 (0.95)	2 (0.93)	2 (0.90)
IsK + d	4 (0.90)	4 (0.87)	4 (0.83)	4 (0.75)
DV + d	5 (0.87)	5 (0.85)	NA	NA
DK + d	6 (0.87)	6 (0.84)	5 (0.79)	5 (0.70)
P + d	7 (0.85)	7 (0.81)	6 (0.76)	6 (0.66)
DR + d	8 (0.76)	NA	7 (0.64)	NA
K + d	9 (0.71)	9 (0.66)	9 (0.57)	9 (0.45)
PV + d	12 (0.62)	11 (0.58)	NA	NA
FV + d	13 (0.60)	12 (0.56)	NA	NA
KR + d	15 (0.54)	NA	11 (0.40)	NA
IR + d	19 (0.47)	NA	14 (0.33)	NA
ER + d	21 (0.46)	NA	15 (0.31)	NA
DoxV	23 (0.36)	19 (0.36)	NA	NA
R + d	28 (0.23)	NA	18 (0.11)	NA

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: pomalidomide, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, NA: not applicable, P: pomalidomide, R: lenalidomide, V: bortezomib
** The Methods chapter describes how treatments are defined.*
§ Treatments are ranked with respect to this outcome from best (rank 1) to worst according to P-score. A lower rank should not be interpreted to mean that a treatment is definitively worse than a higher-ranked treatment. Only listed treatment regimens relevant for Norway. Ranks are calculated for all treatments included in the NMA (i.e., ranks may not begin at 1 and ranks for treatments not relevant to Norway are not shown).

NOTE: We have limited confidence in the specific order in which these treatments are ranked, and therefore caution against using this ranking uncritically.

Among treatment regimens relevant for Norway, the three highest ranked treatments for PFS are [EP + d], [IsP + d] and [IsK + d], regardless of whether patients are refractory to lenalidomide (R), bortezomib (V), or both. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are as follows (*Table 14*):

- For non-refractory patients: 97%, 96% and 90%, respectively
- For patients who are refractory to lenalidomide (R) (i.e., not responding to lenalidomide): 96%, 95% and 87%, respectively
- For patients who are refractory to bortezomib (V) (i.e., not responding to bortezomib): 96%, 93% and 83%, respectively
- For patients who are refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V) (i.e., not responding to either lenalidomide or bortezomib): 93%, 90% and 75%, respectively

The matrix plot (*Table 13*Table 11) presents the NMA effect estimates for PFS, for all possible comparisons between the treatment regimens relevant to Norway. For PFS, 74 of 120 NMA effect estimates were statistically significant (*Table 13*).

Judgements about the ranking of the various treatment regimens should not be made without also taking the certainty of the evidence into consideration. We were not able to assess the certainty of evidence for 85 of 105 of the comparisons between the relevant treatment regimens, because the GRADE method has not yet been extended to

address disconnected networks (*Figure 12*). However, the 35 NMA effect estimates that we could assess, were set between high and very low certainty of evidence (*Table 13*). Of the 74 significant NMA estimates, we could only assess certainty of evidence for 23 NMA estimates, in which 16 were set as high, one was set as moderate, and six were set as low certainty of evidence (*Table 13*). Details of our assessment of GRADE is presented in *Appendix 9 - Detailed GRADE: progression-free survival.*

Transitivity analysis for progression-free survival

Results of analyses performed to assess the transitivity assumption were consistent with those for OS. There is no evidence of inconsistency between direct, indirect, and NMA estimates.

Sensitivity analysis — China Continuation Study

Figure 13 shows how P-scores differ when the China Continuation Study is removed from the NMA for PFS. For non-refractory patients, the P-score for [IR + d] changes from 0.47 to 0.44. For patients who are refractory to V, the P-score for [IR + d] changes from 0.33 to 0.30. These differences change the rankings for [IR + d] and [ER + d], but the P-scores are so similar for these two treatments in the full and sensitivity analyses that it would be unwise to conclude that one of the treatments is definitively better than the other with respect to PFS.

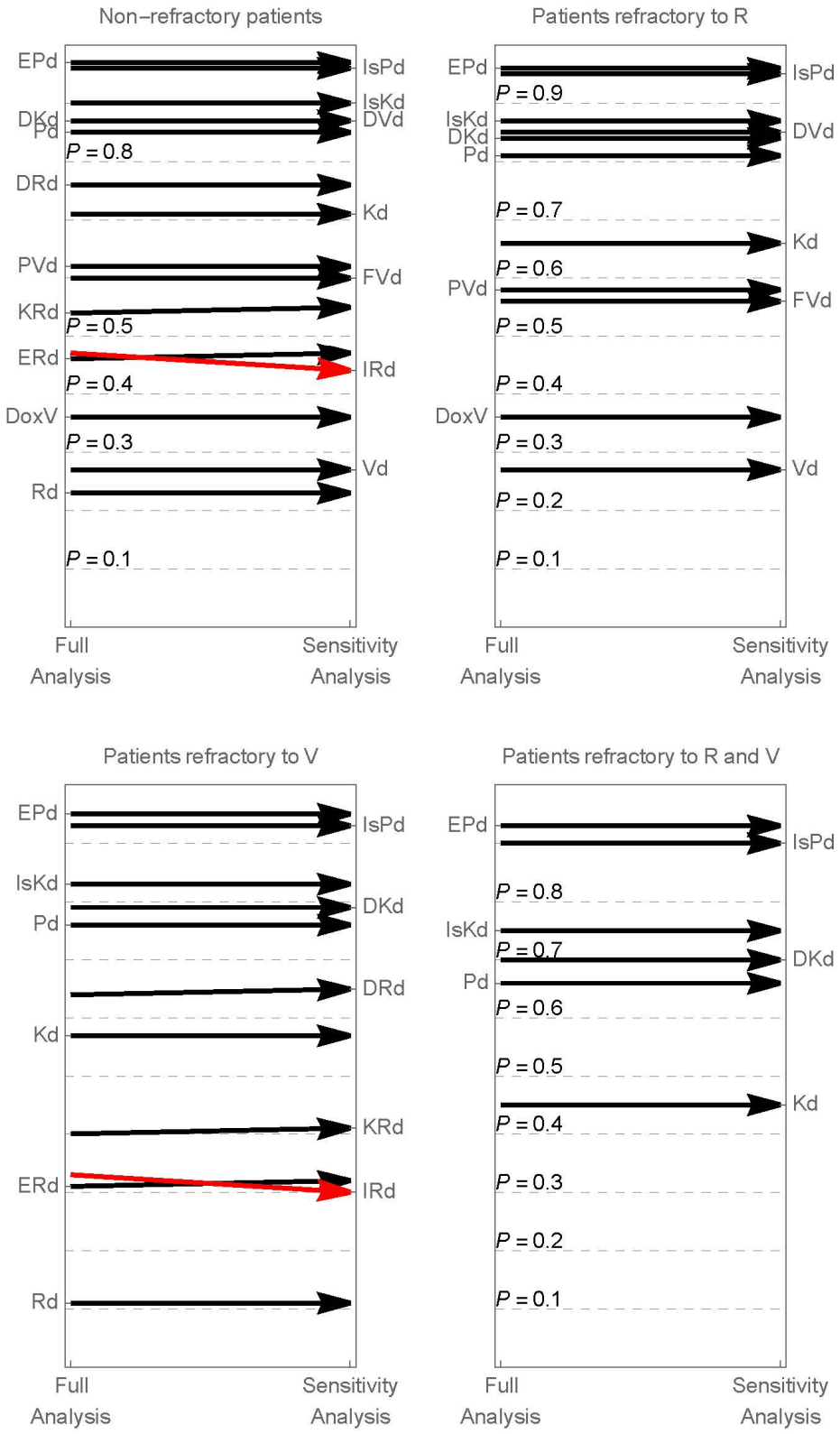


Figure 13: Sensitivity analysis results showing the effect of removing the China Continuation Study on P-scores for progression-free survival

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: pomalidomide, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, P: pomalidomide, R: lenalidomide, V: bortezomib

Results – Discontinuation due to adverse events

NMA results

The NMA of discontinuation due to adverse events resulted in three disconnected networks (*Figure 14*) with a total of 35 treatment regimens. A NMA was performed using data on the 35 treatments from 34 RCTs that enrolled a total of 12 873 patients (*Appendix 10 - Additional results: discontinuation due to adverse events*).

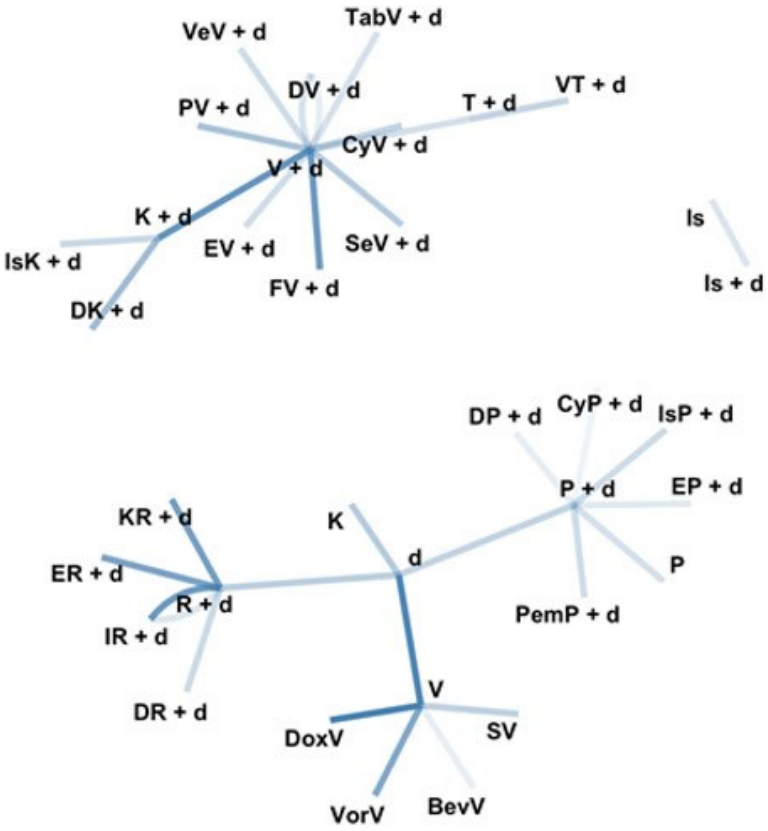


Figure 14: Network topology for risk of discontinuation due to adverse events
Each vertex represents a treatment, and each edge (line) represents a direct treatment comparison. More precise estimates (e.g., those supported by studies with larger sample sizes) are indicated by darker edges. Bev: bevacizumab, Cy: cyclophosphamide, d: dexamethasone, D: daratumumab, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: pomalidomide, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, P: pomalidomide, Pem: pembrolizumab, R: lenalidomide, Se: selinexor, T: thalidomide, Tab: tabalumab, V. bortezomib, Ve: venetoclax, Vor: vorinostat

We used random effects component NMA to estimate average risk ratios (RRs) and account for between-study heterogeneity. An average treatment effect estimate should not be misinterpreted as being equivalent to an estimate from a single study (which cannot account for between-study heterogeneity). Consequently, confidence intervals on average treatment effect estimates may be wider that those arising from individual studies. The matrix plot (*Table 15*) presents estimates of HRs and 95% confidence intervals, in addition to our assessment of the certainty of evidence, for treatment regimens relevant for Norway. Heterogeneity (I^2) was estimated to be 31.1% (95% CI 0% to 73.6%).

The summary of findings table (*Table 16*) presents treatment regimens relevant for Norway ranked by P-score for non-refractory patients, along with assessments of certainty of evidence (GRADE). It also presents ranked treatments for patients who are refractory to lenalidomide and/or bortezomib.

Table 15: Matrix plot - discontinuation due to adverse events

Treatment A \ Treatment B	DK + d	DoxV	DR + d	DV + d	EP + d	ER + d	FV + d	IR + d	IsK + d	IsP + d	K + d	KR + d	P + d	PV + d	V + d
R + d	1.49 (0.45 – 4.91) *NP*	0.64 (0.26 – 1.54) *Low*	1.02 (0.46 – 2.27) *Low*	1.58 (0.42 – 5.86) *NP*	2.47 (0.51 –11.96) *Very low*	1.21 (0.75 – 1.95) *High*	0.79 (0.26 – 2.46) *NP*	0.91 (0.59 – 1.40) *Low*	2.81 (0.76 –10.31) *NP*	4.08 (1.16 –14.37) *Very low*	1.70 (0.59 – 4.89) *NP*	1.08 (0.67 – 1.73) *High*	2.35 (0.89 – 6.16) *Very low*	2.54 (0.78 – 8.26) *NP*	1.54 (0.55 – 4.31) *NP*
DK + d		0.43 (0.15 – 1.24) *NP*	0.68 (0.16 – 2.86) *NP*	1.06 (0.37 – 3.05) *Very low*	1.66 (0.29 – 9.48) *NP*	0.81 (0.22 – 2.93) *NP*	0.53 (0.23 – 1.21) *Moderate*	0.61 (0.17 – 2.16) *NP*	1.88 (0.73 – 4.81) *Very low*	2.74 (0.63 –11.82) *NP*	1.14 (0.66 – 1.98) *High*	0.72 (0.20 – 2.60) *NP*	1.57 (0.46 – 5.33) *NP*	1.70 (0.70 – 4.13) *Moderate*	1.03 (0.52 – 2.03) *Moderate*
DoxV			1.60 (0.49 – 5.25) *Very low*	2.47 (0.78 – 7.88) *NP*	3.88 (0.82 –18.28) *Very low*	1.90 (0.70 – 5.17) *Low*	1.24 (0.48 – 3.21) *NP*	1.42 (0.53 – 3.80) *Very low*	4.40 (1.34 –14.47) *NP*	6.41 (1.88 –21.79) *Very low*	2.67 (1.07 – 6.66) *NP*	1.69 (0.62 – 4.59) *Low*	3.69 (1.47 – 9.25) *Low*	3.98 (1.46 –10.87) *NP*	2.41 (1.06 – 5.50) *NP*
DR + d				1.55 (0.33 – 7.21) *NP*	2.43 (0.41 –14.24) *Very low*	1.19 (0.47 – 3.02) *Very low*	0.78 (0.19 – 3.12) *NP*	0.89 (0.36 – 2.21) *Very low*	2.76 (0.60 –12.71) *NP*	4.01 (0.90 –17.83) *Very low*	1.67 (0.44 – 6.29) *NP*	1.06 (0.42 – 2.68) *Very low*	2.31 (0.66 – 8.09) *Very low*	2.49 (0.60 –10.38) *NP*	1.51 (0.41 – 5.57) *NP*
DV + d					1.57 (0.25 – 9.78) *NP*	0.77 (0.19 – 3.11) *NP*	0.50 (0.20 – 1.28) *Very low*	0.57 (0.14 – 2.29) *NP*	1.78 (0.55 – 5.81) *Very low*	2.59 (0.54 –12.38) *NP*	1.08 (0.44 – 2.67) *Very low*	0.68 (0.17 – 2.76) *NP*	1.49 (0.39 – 5.69) *NP*	1.61 (0.59 – 4.36) *Very low*	0.98 (0.43 – 2.20) *Very low*
EP + d						0.49 (0.09 – 2.54) *Very low*	0.32 (0.06 – 1.76) *NP*	0.37 (0.07 – 1.88) *Very low*	1.14 (0.18 – 7.02) *NP*	1.65 (0.37 – 7.30) *Very low*	0.69 (0.13 – 3.60) *NP*	0.44 (0.08 – 2.26) *Very low*	0.95 (0.27 – 3.31) *Low*	1.03 (0.18 – 5.83) *NP*	0.62 (0.12 – 3.21) *NP*
ER + d							0.66 (0.19 – 2.24) *NP*	0.75 (0.39 – 1.43) *Very low*	2.32 (0.58 – 9.30) *NP*	3.38 (0.88 –12.99) *Very low*	1.41 (0.44 – 4.49) *NP*	0.89 (0.45 – 1.75) *Moderate*	1.94 (0.66 – 5.71) *Very low*	2.10 (0.59 – 7.51) *NP*	1.27 (0.41 – 3.97) *NP*
FV + d								1.14 (0.34 – 3.84) *NP*	3.54 (1.33 – 9.40) *Low*	5.15 (1.25 –21.22) *NP*	2.15 (1.16 – 3.96) *High*	1.36 (0.40 – 4.63) *NP*	2.96 (0.93 – 9.48) *NP*	3.20 (1.53 – 6.71) *High*	1.94 (1.22 – 3.09) *High*
IR + d									3.10 (0.79 –12.21) *NP*	4.51 (1.19 –17.04) *Very low*	1.88 (0.60 – 5.88) *NP*	1.19 (0.62 – 2.26) *Very low*	2.59 (0.90 – 7.46) *Very low*	2.80 (0.80 – 9.85) *NP*	1.70 (0.55 – 5.19) *NP*
IsK + d										1.46 (0.31 – 6.89) *NP*	0.61 (0.28 – 1.30) *Moderate*	0.38 (0.10 – 1.53) *NP*	0.84 (0.22 – 3.16) *NP*	0.90 (0.32 – 2.54) *Very low*	0.55 (0.23 – 1.29) *Very low*
IsP + d											0.42 (0.11 – 1.62) *NP*	0.26 (0.07 – 1.01) *Very low*	0.58 (0.26 – 1.29) *Low*	0.62 (0.15 – 2.66) *NP*	0.38 (0.10 – 1.43) *NP*

		Treatment B														
		DK + d	DoxV	DR + d	DV + d	EP + d	ER + d	FV + d	IR + d	IsK + d	IsP + d	K + d	KR + d	P + d	PV + d	V + d
Treatment A	K + d												0.63 (0.20 – 2.01) *NP*	1.38 (0.46 – 4.10) *NP*	1.49 (0.74 – 2.99) *Moderate*	0.90 (0.61 – 1.34) *High*
	KR + d													2.18 (0.74 – 6.40) *Very low*	2.36 (0.66 – 8.42) *NP*	1.43 (0.46 – 4.45) *NP*
	P + d														1.08 (0.32 – 3.62) *NP*	0.65 (0.23 – 1.90) *NP*
	PV + d															0.61 (0.34 – 1.08) *High*

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib.

NP: not possible to GRADE because the comparison is across networks. Statistically significant effect estimates are highlighted in either pink (favours treatment A) or blue (favours treatment B).

Only listed treatment regimens relevant for Norway

Table 16: Summary of findings for discontinuation due to adverse events
Treatments are ordered by overall rank relevant for non-refractory patients

Treatment*	Rank (P-score)§ relevant for non-refractory patients	Rank (P-score)§ of treatments relevant to people who are:		
		Refractory to R	Refractory to V	Refractory to R & V
IsP + d	1 (0.89)	1 (0.83)	1 (0.83)	1 (0.78)
IsK + d	2 (0.78)	2 (0.70)	2 (0.70)	3 (0.63)
PV + d	3 (0.76)	5 (0.67)	NA	NA
P + d	7 (0.71)	7 (0.65)	6 (0.65)	7 (0.56)
EP + d	8 (0.69)	8 (0.64)	7 (0.64)	6 (0.56)
K + d	16 (0.56)	16 (0.51)	12 (0.50)	12 (0.40)
DV + d	19 (0.51)	19 (0.49)	NA	NA
V + d	20 (0.49)	20 (0.46)	NA	NA
DK + d	21 (0.48)	21 (0.45)	13 (0.44)	13 (0.34)
ER + d	25 (0.38)	NA	15 (0.32)	NA
KR + d	26 (0.31)	NA	17 (0.26)	NA
DR + d	27 (0.30)	NA	18 (0.25)	NA
R + d	30 (0.27)	NA	19 (0.20)	NA
IR + d	32 (0.23)	NA	20 (0.16)	NA
FV + d	34 (0.17)	29 (0.21)	NA	NA
DoxV	35 (0.10)	30 (0.13)	NA	NA

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: pomalidomide, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, NA: not applicable, P: pomalidomide, R: lenalidomide, V: bortezomib
** The Methods chapter describes how treatments are defined.*
§ Treatments are ranked with respect to this outcome from best (rank 1) to worst according to P-score. A lower rank should not be interpreted to mean that a treatment is definitively worse than a higher-ranked treatment.
Only listed treatment regimens relevant for Norway. Ranks are calculated for all treatments included in the NMA (i.e., ranks may not begin at 1 and ranks for treatments not relevant to Norway are not shown).

NOTE: We have limited confidence in the specific order in which these treatments are ranked, and therefore caution against using this ranking uncritically.

Among treatment regimens relevant for Norway, the three highest ranked treatments for patients who are non-refractory, as well as patients who are refractory to lenalidomide (R) (i.e., not responding to lenalidomide), in terms of discontinuation due to adverse events are [IsP + d], [IsK + d] and [PV + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are as follows (*Table 16*):

- For non-refractory patients: 89%, 78%, and 76%, respectively
- For patiens refractory to lenalidomide (R): 83%, 70%, and 67%, respectively

For patients who are either refractory to bortezomib (V) (i.e., not responding to bortezomib) or refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V) (i.e., not responding to either lenalidomide or bortezomib), the three highest ranked relevant treatment regimens are [IsP + d], [IsK + d] and [P + d]. The estimated probabilities that these are the best of all analysed treatment regimens, are as follows (*Table 16*):

- For patients refractory to bortezomib (V): 83%, 70% and 65%, respectively
- For patients refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V): 78%, 63%, and 56%, respectively

The matrix plot (*Table 15*) presents the NMA effect estimates for discontinuation due to adverse events, for all possible comparisons between the treatment regimens relevant

to Norway. For discontinuation due to adverse events, only 13 of 120 NMA effect estimates were statistically significant (*Table 15*).

Judgements about the ranking of the various treatment regimens should not be made without also taking the certainty of the evidence into consideration. We were not able to assess the certainty of evidence for 63 of 105 of the comparisons between the relevant treatment regimens, because the GRADE method has not yet been extended address disconnected networks (*Figure 14*). However, the 57 NMA effect estimates that we could assess, were set between high and very low certainty of evidence, with the majority being very low (*Table 13*). Of the 13 significant NMA estimates, we could only assess certainty of evidence for eight NMA estimates, in which three were set as high, two were set as low, and three were set as very low certainty of evidence (*Table 15*). Details of our assessment of GRADE is presented in *Appendix 9 - Detailed GRADE: discontinuation due to adverse events*.

Transitivity analysis for discontinuation due to adverse events

Analyses performed to assess the transitivity assumption were consistent with those for OS. There is no evidence of inconsistency between direct, indirect, and NMA estimates.

Radar plots of P-scores for all included treatments and outcomes

All NMAs are summarized in sets of radar plots of P-scores: *Figure 15* for non-refractory patients, *Figure 16* for patients who are refractory to lenalidomide (R), *Figure 17* for patients who are refractory to bortezomib (V), and *Figure 18* for patients who are refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V). Each radar plot shows the available P-scores for a given treatment as a polygon (shaded). A P-score quantifies the extent of evidence that a given treatment is superior to all other included treatments with respect to a given outcome, and accounts for uncertainty. We would expect on average that patients given a treatment with a P-score for OS closer to 100% would survive longer, and that patients given a treatment with a P-score for SAE closer to 100% would experience fewer SAEs. In general, treatments with polygons with larger areas are likely superior to those with smaller areas. P-scores are not expected to sum to 100%. The radar plots do not incorporate our GRADE assessments of the certainty of the evidence or economic analysis.

Comparing the overall efficacy and safety of the various treatment regimens across outcomes is challenging, as not all treatment regimens have data (and therefore no P-score) on all outcomes. When comparing results between treatment regimens, one should be careful not to interpret effect solely based on polygon area. Radar plots of the double combination [P + d] exemplify treatment regimens that have a large polygon area. This would indicate better efficacy and safety than treatment regimens with smaller polygons, e.g., [ER + d]. However, when looking more closely at the individual P-scores, we find that [P + d] has lower P-score for OS than [ER + d], and we would expect longer survival by treatment with [ER + d] than with [P + d]. As such, although radar plots may be useful for understanding tradeoffs between efficacy and safety, they should not be interpreted in isolation. In addition, the radar plots do not reflect assessments of the certainty of evidence or results of the health economic analysis.

As shown in *Figure 15*, the six triplet combinations [EP + d], [IsP + d], [DK + d], [KR + d], [DR + d] and [DV + d] are examples of treatment regimens relevant for non-refractory patients that have clearly favorable HRs for OS, that also ranked highly with respect to other outcomes.

As shown in *Figure 16*, *Figure 17*, and *Figure 18*, the three triplet combinations [DK + d], [EP + d] and [IsP + d] are examples of treatment regimens that have clearly favorable HRs for OS, and also ranked highly with respect to other outcomes, and that are relevant for patients who are refractory to lenalidomide (R), bortezomib (V), and lenalidomide (R) and bortezomib (V), respectively.

Remember that P-scores, and hence the shapes of the polygons, would be different for patients who are refractory to specific treatments: it is not possible to simply ignore polygons for treatments that are not competitors on the basis of refractoriness and assume that the shapes of the remaining polygons would be unchanged.

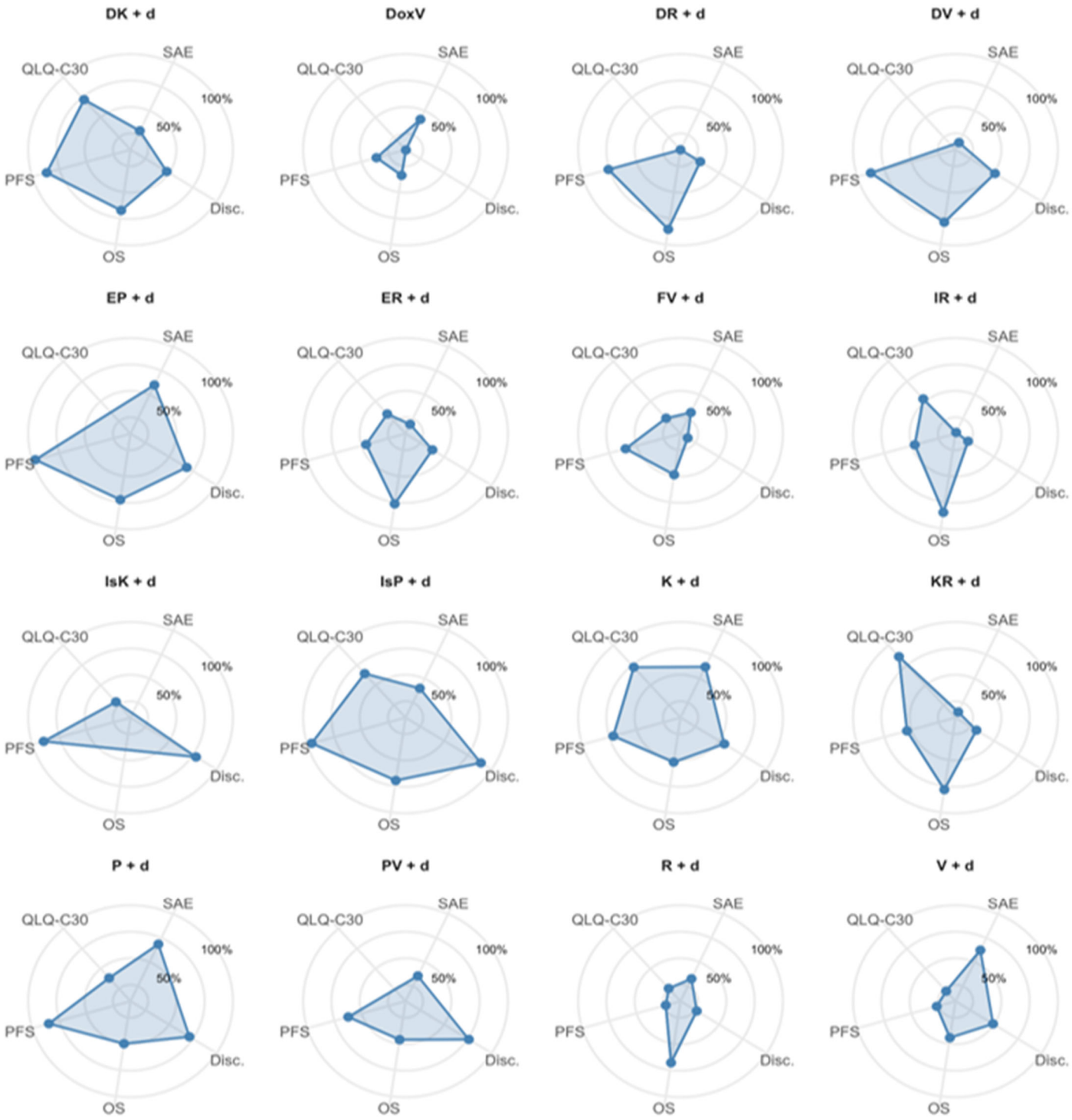


Figure 15: Radar plot of treatment regimens relevant for non-refractory patients

Radar plots show treatment regimens relevant to Norwegian clinical practice. D: daratumumab, d: dexamethasone, Disc.: discontinuation due to adverse events (risk ratio), Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, OS: overall survival (hazard ratio), P: pomalidomide, PFS: progression-free survival (hazard ratio), QLQ-C30: quality of life (difference in mean score), R: lenalidomide, SAE: severe adverse events (incidence rate ratio), V: bortezomib. The radar plots summarize relative efficacy and safety but do not reflect assessments of the certainty of evidence or results of the health economic analysis.

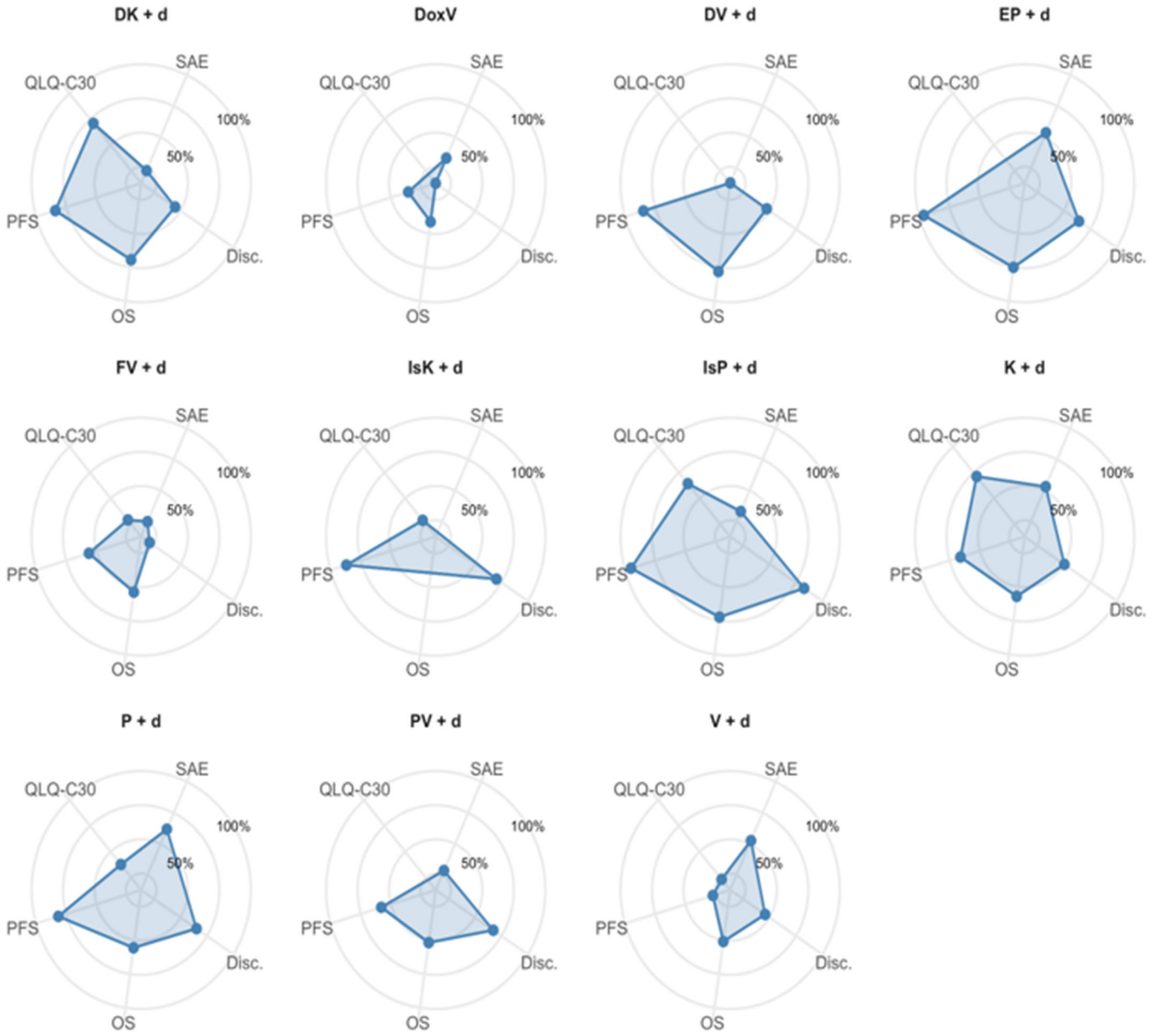


Figure 16: Radar plot of treatment regimens relevant for patients refractory to lenalidomide (R)
Radar plots show treatment regimens relevant to Norwegian clinical practice. D: daratumumab, d: dexamethasone, Disc.: discontinuation due to adverse events (risk ratio), Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat, Is: isatuximab, K: carfilzomib, OS: overall survival (hazard ratio), P: pomalidomide, PFS: progression-free survival (hazard ratio), QLQ-C30: quality of life (difference in mean score), SAE: severe adverse events (incidence rate ratio), V: bortezomib. The radar plots summarize relative efficacy and safety but do not reflect assessments of the certainty of evidence or results of the health economic analysis.

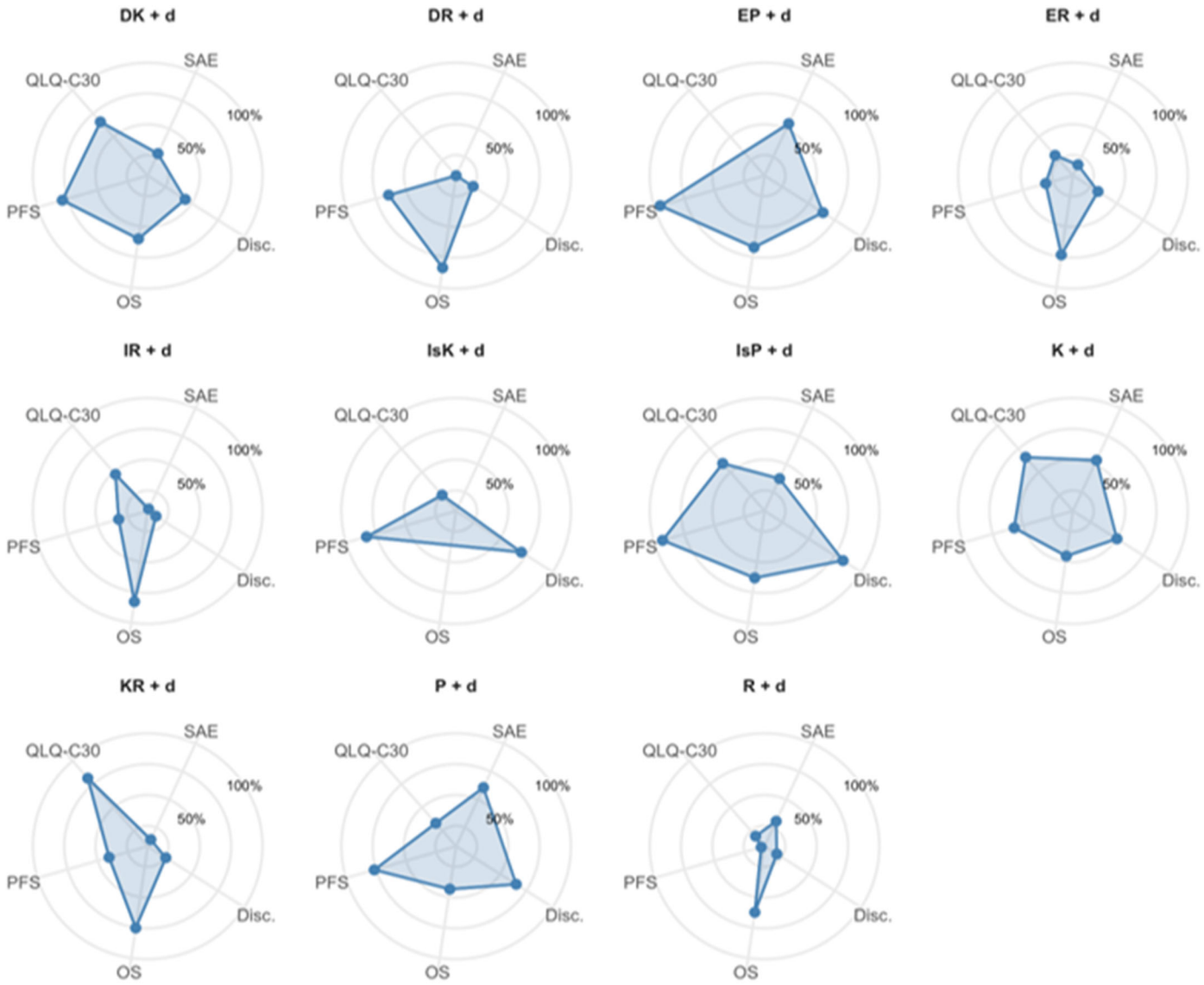


Figure 17: Radar plot of treatment regimens relevant for patients refractory to bortezomib (V)
Radar plots show treatment regimens relevant to Norwegian clinical practice. D: daratumumab, d: dexamethasone, Disc.: discontinuation due to adverse events (risk ratio), E: elotuzumab, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, OS: overall survival (hazard ratio), P: pomalidomide, PFS: progression-free survival (hazard ratio), QLQ-C30: quality of life (difference in mean score), R: lenalidomide, SAE: severe adverse events (incidence rate ratio). The radar plots summarize relative efficacy and safety but do not reflect assessments of the certainty of evidence or results of the health economic analysis.

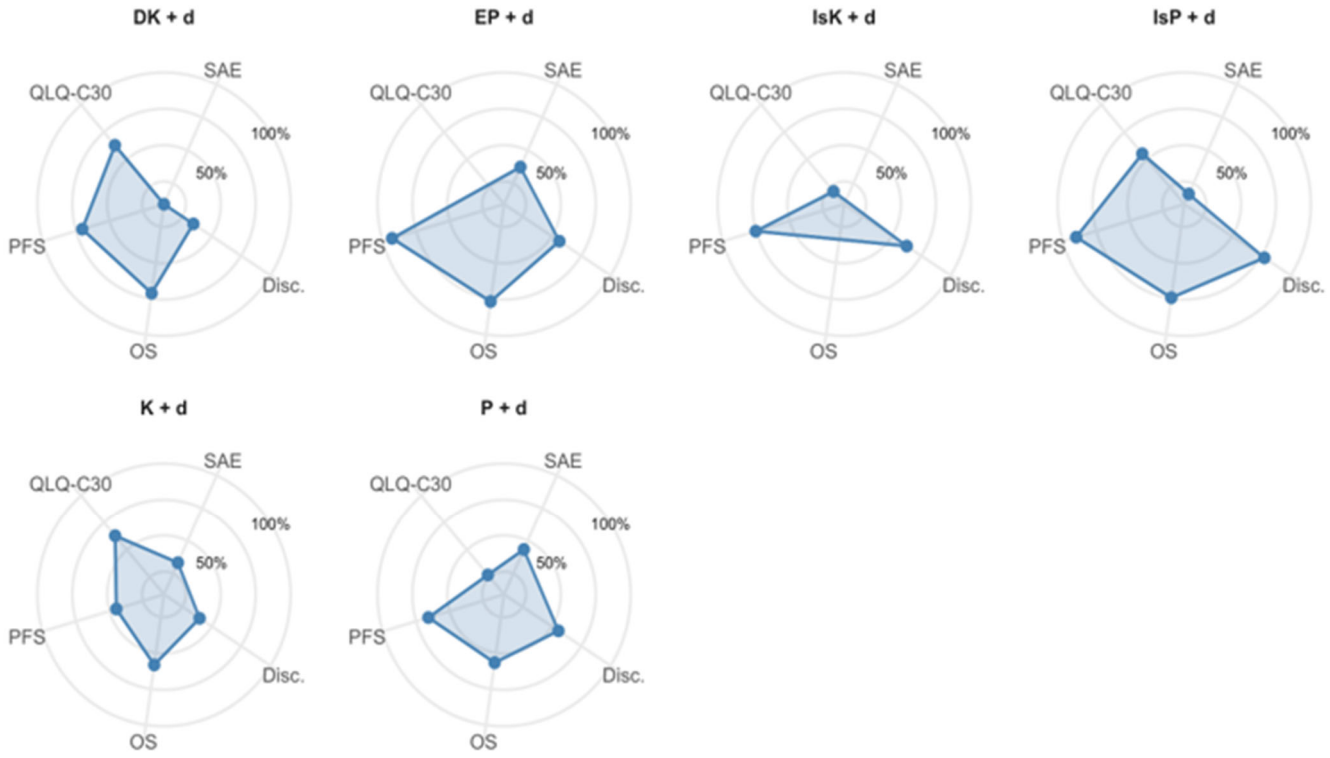


Figure 18: Radar plot of treatment regimens relevant for patients refractory to lenalidomide (R) and bortezomib (V)

Radar plots show treatment regimens relevant to Norwegian clinical practice. D: daratumumab, d: dexamethasone, Disc.: discontinuation due to adverse events (risk ratio), E: elotuzumab, Is: isatuximab, K: carfilzomib, OS: overall survival (hazard ratio), P: pomalidomide, PFS: progression-free survival (hazard ratio), QLQ-C30: quality of life (difference in mean score), SAE: severe adverse events (incidence rate ratio). The radar plots summarize relative efficacy and safety but do not reflect assessments of the certainty of evidence or results of the health economic analysis.

Health economic evaluation

METHODS

Objectives

To conduct a cost-effectiveness analysis of treatments for relapsed and/or refractory multiple myeloma and provide an estimate of disease severity, in accordance with priority setting rules for the Norwegian health care system.

Literature Search

Over the course of the project, we performed three simple literature searches (May 2020, May 2021, and March 2022) in PubMed for cost-effectiveness analyses of treatments for relapsed and/or refractory multiple myeloma using the terms "myeloma" and "cost-effectiveness". Unlike searches for clinical effect and safety results, a search for cost-effectiveness analyses is not intended to identify studies that could be used directly to determine the cost-effectiveness in Norway of treatments for relapsed and/or refractory multiple myeloma. Health systems can vary widely across countries in terms of organizational structure and costs, making it impossible to apply published results of a cost-effectiveness analysis conducted in one country to a different country.[8] Instead, the goal of the search is to find relevant cost-effectiveness analyses to help inform our choices about what type of economic model to use and alternative ways to structure the model; as potential sources for utility weights needed to calculate quality-adjusted life-years (QALYs); and to identify strengths and of weaknesses of our results by comparing them with results in other studies.

The searches returned three systematic reviews—Aguiar 2016 (110), Asra 2021 (111) and Seefat 2022 (112), which included 8, 17, and 13 articles, respectively—and a total of 61 individual articles. After discarding duplicates, we examined the remaining articles and excluded those that focused on treatments for newly diagnosed patients rather than relapsed and/or refractory patients, those that did not present results in terms of costs per QALYs or only presented a budget impact analysis, and those that provided incomplete or limited information about methods, e.g., letters, abstracts, reviews. In total we included fourteen relevant cost-effectiveness analyses.[9]

Information about the treatments examined, the type of analysis conducted, utility weights used for calculating QALYs, and the cost-effectiveness results from each included analysis, is provided in *Appendix 12*.

[8] Although it is sometimes possible to obtain permission to apply Norwegian data to an existing economic model, none of the models we examined were suitable.

[9] We did not include "grey literature", e.g., single technology assessments performed in other countries because confidential pricing agreements in individual countries resulted in either "empty" or highly redacted cost-effectiveness analyses by sources such as NICE or CADTH.

Three different types of cost-effectiveness models were used in the included studies: 1) four studies (113-116) performed discrete event simulations, made possible by access to patient level data from trials with a single intervention and a relevant comparator, 2) four studies, also with access to patient level data, used either a Markov (117-119) or a semi-Markov model (120), 3) the remaining ten studies performed partitioned survival analyses.

Nine of the cost-effectiveness analyses examined a single intervention (comprising either two or three medications) with a single comparator (113-117, 121-124). Four analyses compared either several interventions with a single comparator or a single intervention with different comparators (118-120, 125). The largest number of treatments compared in a single analysis examined the cost-effectiveness of six potential "triplet" treatments relative to one of two standard comparators used as either second or third-line treatments (126).

Health economic model

Model Basics

We used TreeAge (127) to perform a cost-utility analysis of 13 treatments for relapsed and/or refractory multiple myeloma patients in which relevant costs were expressed in 2022 Norwegian kroner (NOK)[10] and effects were expressed in QALYs. The analysis was performed from an extended health sector perspective, which includes all direct reatment costs and the time and travel costs for patients during treatment. Both costs and effects were discounted at an annual rate of 4%, in accordance with Norwegian guidelines for health economic analyses (128). We assumed a starting age for treatment of 65 years, based on the mean age of patients included in trials used for the NMA, and a 20-year time horizon for the model. An important characteristic of our analysis is that we are only able to determine the cost-effectiveness of each treatment compared to other treatments without any consideration of treatment sequencing, beyond the assumption that all patients have a relapsed and/or refractory status. It is also important to note that we had no access to patient level data in conducting this analysis.

Based on the information from the cost-effectiveness analyses from our literature search, the large number of treatments, and the lack of patient level data, we decided to use a partitioned survival analysis approach for the economic model. We also relied on the NICE Technical Document on the appropriate use of partitioned survival analyses for decision modeling in health care to help inform our choice (129).

Partitioned survival analysis

Partitioned survival models, often referred to as "Area Under the Curve" models, are a common choice for determining cost-effectiveness for cancer treatments. As with other types of cost-effectiveness models, patients are tracked through different pre-defined health states. A typical partitioned survival model for cancer treatments includes three states, 1) progression-free, 2) progressed, and 3) dead, and is characterized by two survival curves, PFS and OS (*Figure 19*). State membership is derived from the survival curves at each model cycle. Note that the area under the OS curve includes all patients who are alive, but some are in the progression-free state (area under the PFS curve) and others are in the progressed state (area between the PFS and OS curves), i.e., the states are not mutually exclusive. State membership is determined as follows: the percent dead at any time is 1 minus the OS curve at each point in time. Similarly,

[10] All drug costs are based on 2022 price agreements. Other costs, e.g., patient travel, doctor/nurse time, drug administration costs, etc. were calculated earlier using 2021 prices. We decided not to update these prices in the most recent model update, following changes to clinical effect results, as they represent a very small portion of total treatment cost and would not change the overall results of our analysis.

membership in the progressed state is the difference between the OS and PFS curves at each time point (129). While it is possible to include additional states in a partitioned survival analysis to capture, for example, a state that identifies a second treatment after progression on the first, the information requirement generally makes that impossible without access to patient level data.

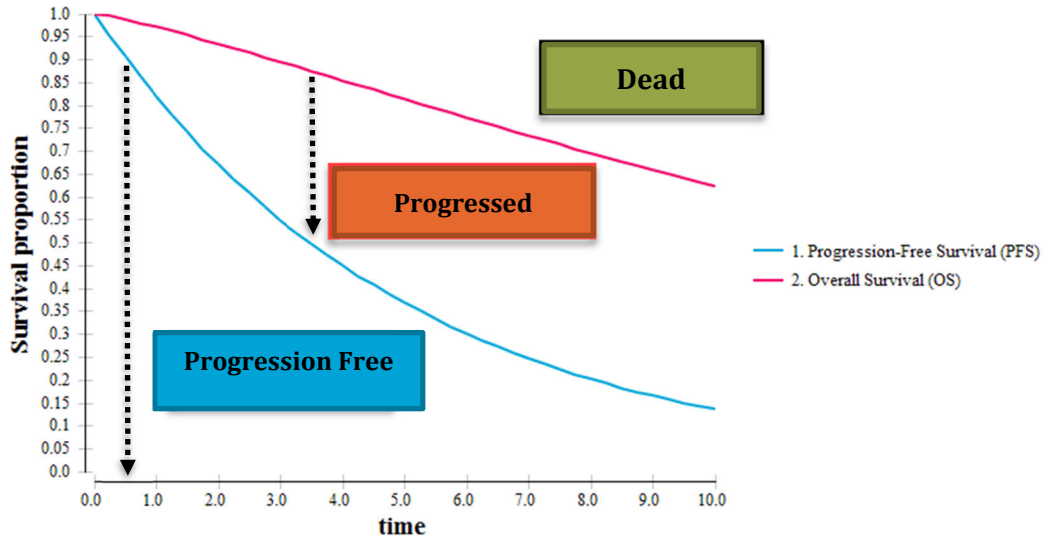


Figure 19: Survival Curves and Health States in Partition Survival Analysis
OS – PFS = Progressed, PFS = Progression Free, OS = Alive (Progressed + Progression Free)

Reporting of results

We report model results as incremental cost-effectiveness ratios (ICERs), which measure the additional cost of gaining one additional QALY, relative to the current treatment:

$$ICER = \frac{Cost_{intervention} - Cost_{comparator}}{Effect_{intervention} - Effect_{comparator}}$$

An intervention is considered cost-effective if the ICER is below the willingness-to-pay, λ, for an additional QALY gained, compared to the next best treatment, as expressed in the following decision rule:

$$\Delta C / \Delta E < \lambda$$

Because ICERs have poor statistical properties, they are often rearranged to express either incremental net monetary benefit (INMB) or incremental net health benefit (INHB). A treatment is then considered cost-effective based on the following decision rules:

$$INMB: \lambda \cdot \Delta E - \Delta C > 0$$
$$INHB: \Delta E - (\Delta C / \lambda) > 0$$

Absolute shortfall

While there is no official Norwegian threshold value for willingness-to-pay for an additional QALY, the Magnussen group's proposal for how to operationalize the severity criteria suggests that threshold values for willingness-to-pay should increase with increases in disease severity, measured as absolute shortfall – the number of healthy life-years lost without treatment (6). There has been acceptance for linking willingness-to-pay to disease severity, but no general agreement how increases in severity should effect willingness-to-pay. As part of the health-economic analysis, we

compute absolute shortfall in order to provide decision-makers with a basis for applying the severity criterion. We calculated absolute shortfall, the measure of disease severity recommended in Norwegian priority setting guidelines for the health sector (130), using the following formula:

$$QALY(A) - Prognosis\ (A) = Absolute\ shortfall\ (AS)$$

We used undiscounted QALYs for Prognosis (i.e., QALYs remaining for patients with standard of care in absence of intervention at mean diagnosed age) and QALY (A), which refers to the total amount of remaining QALYs for a healthy population at the mean diagnosed age (130). We recognize that the ultimate decision about the relevant willingness-to-pay for different levels of absolute shortfall rests with the decision-makers who evaluate this report.

Addressing uncertainty

We addressed uncertainty in model parameters by conducting a probabilistic sensitivity analysis with 10,000 random draw Monte Carlo iterations. Probabilistic sensitivity analysis accounts for parameter uncertainty in a model by defining confidence intervals and a relevant statistical distribution for each parameter in the model. For each Monte Carlo iteration a value is drawn from the distribution describing each parameter, resulting in new estimates of the benefits and costs of each treatment.
Results from the probabilistic sensitivity analysis are characterized in a scatter plot of all resulting combinations of costs and health benefits, and as cost-effectiveness acceptability curves (CEACs) which show "*the probability that a given intervention is the most cost-effective option given the observed data … the CEAC can show a decision-maker the probability that, if the intervention is funded or reimbursed, this will be the correct decision*" (131). Finally we presented the cost-effectiveness acceptability frontiers (CEAF) for a range of willingness-to-pay thresholds to show which strategies are cost effective at a given willingness-to-pay, given its probability of cost effectiveness (131). In comparison to CEACs, which present all strategies and their probability for cost effectiveness, the CEAFs only present strategies that could be considered cost-effective over a given willingness-to-pay range, and excludes the other strategies.

We performed one-way sensitivity analyses in which model parameters were varied individually to determine the variables that had the largest impact on the deterministic cost-effectiveness results. Variables included in the one-way sensitivity analyses were drug prices; utility values for the progression-free and progressed health states; time costs for doctors, nurses, and patients associated with infusions or injections or regular follow-up appointments at the hospital; patient transportation costs; and end-of-life costs. Results of one-way sensitivity analyses were presented as Tornado diagrams.

Because of the high prices of myeloma drugs, we planned to conduct a scenario analysis to capture the reduction in drug costs attributable to dose reductions resulting from treatment discontinuation because of toxicity or other problems. By subtracting the accumulated costs at median time-to-discontinuation from accumulated costs at median time-to-progression we planned to estimate differences in total drug costs resulting from dose reductions.

Model structure

We used TreeAge (127) to develop a partitioned survival analysis model with three states: 1) Progression-free, 2) Progressed, and 3) Dead, to examine the cost-effectiveness of 13 different treatments for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma.[11] The model relies on monthly cycles in order to accumulate costs

[11] We were unable to include in the health economic analyses one treatment, doxorubicin + bortezomib [DoxV]), that was included in the list of treatments relevant for Norway used in the clinical effect section of

based on standard treatment protocols. The health outcome, QALY are accumulated on an annual basis.

In cost-utility analyses based on a single trial, the survival curves for the treatment group are often modeled by multiplying the survival curves for the comparator group by the relevant HRs reported in the trial. When a NMA is used to compare multiple treatments-based results from several different trials, there is no "comparator" as such, but comparisons within the network can be made by designating a "reference treatment" and using the relevant HRs from the matrix of results to define survival curves for all treatments of interest relative to the reference treatment.

We originally intended to use [R + d] as the reference treatment for the model. However, when we generated the OS and PFS curves by applying the appropriate HRs from the NMA to the OS and PFS curves for [R + d], five of the interventions showed PFS curves that were entirely above the OS curve – an invalid outcome. This problem may be explained by a variety of factors, including but not limited to, use of mean HRs rather than study-level HRs, undetected inconsistency in the NMA, possible violations of the additivity assumption necessary for a component NMA, violations of the proportional hazards assumption within one or more of the included studies, limitations in the approach used to impute reference survivor functions, and the fact that the included studies, and hence the NMA and partitioned survival analysis, did not account for correlations between PFS and OS. Issues such as these are discussed in more detail in the NICE Technical Support Document (129).

Table 17: Treatments included in the health economic model

Treatments by Reference Group
Reference treatment: **R + d**
R + d
DR + d
RK + d
ER + d
IR + d
Reference treatment: **V + d**
V + d
DK + d
K + d
FV + d
DV + d
Reference treatment: **P + d**
P + d
EP + d
IsP + d

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib (Velcade).

The problem of invalid survival curves resolved when, as had been suggested by our clinical expert, we divided the model into three disconnected reference groups, each with its own reference treatment (*Table 17*). We fitted parametric survival curves for OS and OFS for each of the reference treatments based on Kaplan-Meier plots of the

the report. Because in the clinical trial comparing [DoxV] to bortezomib (Velcade), dexamethasone was not included in either arm, we would have needed to include a new reference treatment and generate new survival curves in order to evaluate it. It was not one of the medications of interest mentioned in our original commission.

respective outcomes in clinical trials. Each reference treatment serves as the "comparator" for the other treatments included in the group. The survival curves for the remaining treatments in each group were generated by applying the relevant HRs from the NMA to the parametric survival curves for the reference treatments. In essence, the complete model comprises three models, each tracking state membership and the accumulation of QALY and treatment costs over time for the treatments within a specific reference group (*Figure 20*).

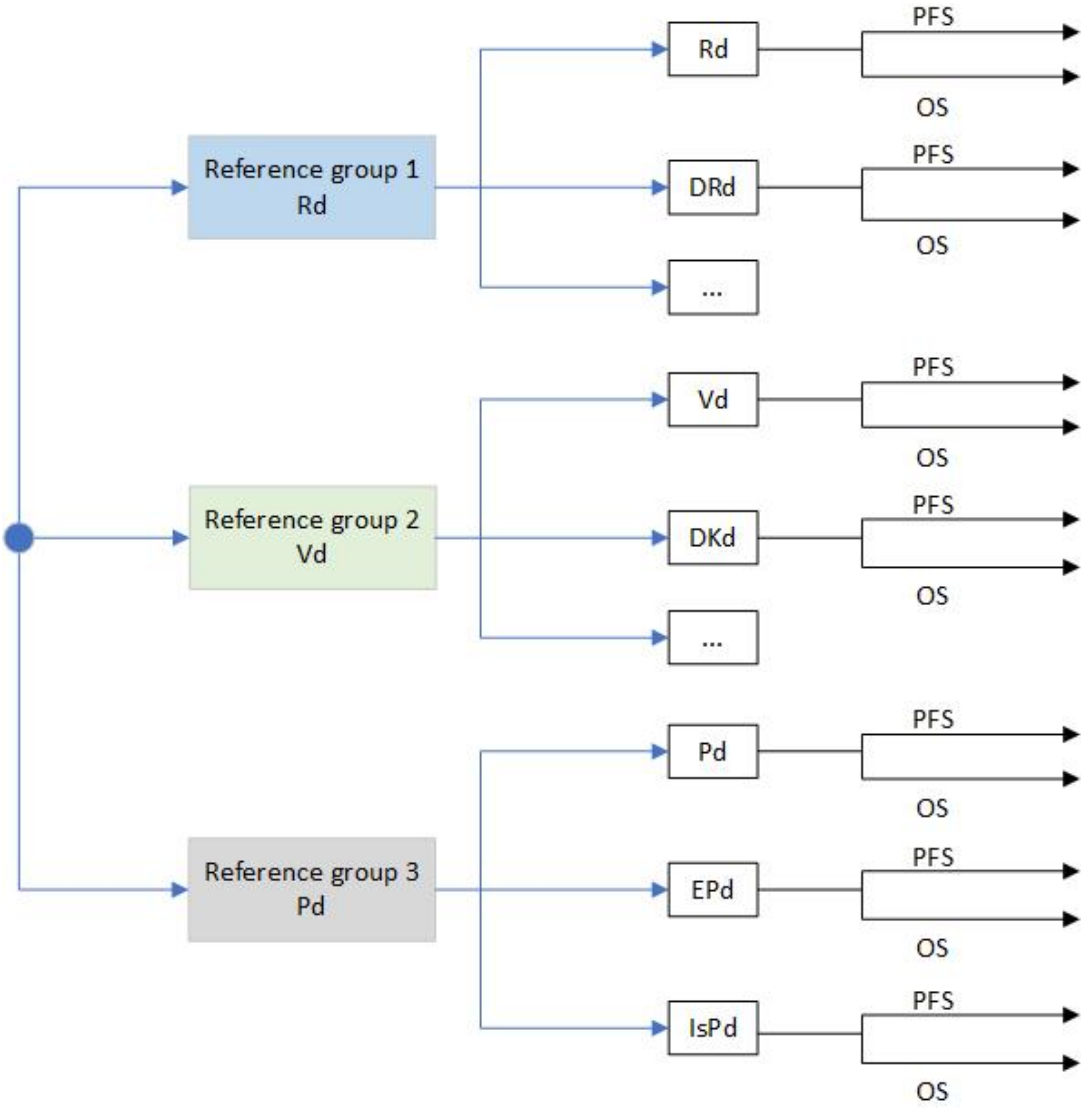


Figure 20: Model schematic
For the [R + d] and [V + d] reference groups, the boxes with three dots indicate that other treatments, each with a set of PFS and OS survival curves, are included in the analysis. In the [R+d] group the additional treatments are [KR + d], [ER + d], and [IR + d]. In the [V + d] group the additional treatments are [K + d], [FV + d] and [DV + d].
D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, Is: isatuximab, K: carfilzomib, OS: overall survival, P: pomalidomide, PFS: progression-free survival, R: lenalidomide, V: bortezomib

Fitting survival curves for reference treatments

To specify the OS and PFS curves for each of the reference treatments, we relied on a survival fitting technique and associated Excel spreadsheet proposed by Hoyle and Henley, which can be used to reconstruct the underlying patient-level data for number of events and censored patients from each trial (132). This technique makes it possible to more accurately determine the position of points on Kaplan-Meier plots so that they can be expressed as parametric survival curves for use in the cost-utility model.

1. For each of the three reference treatments, we selected the relevant study with the largest patient populations that reported results for both OS and PFS. We then used WebPlotDigitizer (27) to extract data from the Kaplan-Meier plots that defined the survival curves by recording the percentage of patients on each survival curve at each time point where that information was shown on the Kaplan-Meier plot.
2. Because it is difficult to determine the exact position of points on published survival plots using WebPlotDigitizer, we entered this data into the Excel worksheet from the Hoyle and Henley article (132) to determine more precisely the number of events and censored patients in a given time interval. To ensure that the point estimates were extracted accurately, we checked for the censored patients and events between intervals, and callibrated the points manually to adjust for any corrections[12] (*Appendix 13*).
3. The patient level data extracted in steps 1 and 2 were imported to R Studio (133) to estimate parametric survival functions and parameters for OS and PFS using Lognormal, Exponential and Weibull distributions. Based on the Akaike Information Criterion (AIC) and visual inspection we decided that the Weibull distribution provided the best fit for the reference curves, and the values for the shape and scale variables to parametize the survival functions in TreeAge (127).

Model parameters

Table 18 provides the point estimates and confidence intervals for all parameters used in the model. The parameters are grouped by variable type and include: 1) HRs for OS and PFS from the NMA detailed in the clinical effect section of the report, 2) utility weights used to capture QoL gains (or losses) and are used to derive QALYs, and 3) the likelihood of SAEs.

Costs accrued on a monthly basis but were calculated in intervals to account for differences in frequency of dosage over different treatment cycles for each intervention. Utility values for PFS and OS were assumed to be constant across all treatments and were applied based on progressed vs. non-progressed status. A 95% confidence interval was provided for all parameters to account for variable uncertainty in the probabilistic sensitivity analysis.

A log-normal distribution was used for clinical effect of treatments expressed as HRs and SAE (presented as incidence rates per person months), Weibull distribution was used for reference survival curves in each subgroup, Gamma distribution for cost of drugs and Beta distribution for utility values and disutility values (134).

For each treatment, we imputed expected numbers of SAEs as follows. First, we reconstructed the survivor function for the treatment's reference ([R + d], [V + d], or [P + d]) as described in "Fitting survival curves for reference treatments". We then imputed the total exposure time for the patients allocated to the reference on the trial from which the survivor function was imputed. Total exposure time was imputed as the product of mean OS time (area under the reconstructed survivor function; $E[T_{\text{ref}}]$) and the number of patients allocated to the reference treatment (N_{ref}). We then imputed SAE rate for the reference as the ratio of the number of SAEs among patients allocated to the reference (n_{ref}) to the corresponding imputed total exposure time ($N_{\text{ref}} \times E[T_{\text{ref}}]$). The imputed SAE rate for a given reference is therefore $R_{\text{ref}} \approx n_{\text{ref}}/(N_{\text{ref}} \times E[T_{\text{ref}}])$. Monthly numbers of SAEs for non-reference treatments were then imputed by applying IRRs (taken from the NMA) to the rates imputed for the

[12] The table for summary of point calibration process on the Kaplan Meier plots for survival curves under *Appendix 13* summarizes the process to determine the number of events and censored patients based on the Kaplan Meier data available for the reference curve from the trials.

references. For example, the SAE rate for treatment A was imputed as $R_A \approx \text{IRR}_{A,\,ref} \times R_{ref}$, where $\text{IRR}_{A,\,ref} = \text{IR}_A/\text{IR}_{ref}$ is the estimated ratio of the incidence rate for treatment A (IR_A) to that for the reference treatment (IR_{ref}). The 95% confidence intervals on the IRRs were used to obtain confidence intervals on the imputed SAE rates.

The incidence rate for SAE was reported in per person months for the economic model, details of IRR are provided in the NMA section of the report (see *Results – Severe adverse events*). The utility (for PFS and OS) was adjusted using the utility decrement and multiplying them by the Incidence Risk (IR) for each of the respective treatments.

Table 18: Parameters in the health economic model

Parameters	Treatment (Reference)	Base-case values	Relevant Distribution	Range for CI (95%)	Source
Hazard ratio					
KR + d (PFS)	R + d	0.663	LogNormal	(0.554 – 0.786)	NMA
KR + d (OS)	R + d	0.79	LogNormal	(0.4 – 1.407)	NMA
ER + d (PFS)	R + d	0.723	LogNormal	(0.598 – 0.867)	NMA
ER + d (OS)	R + d	0.821	LogNormal	(0.418 – 1.457)	NMA
IR + d (PFS)	R + d	0.714	LogNormal	(0.576 – 0.875)	NMA
IR + d (OS)	R + d	0.694	LogNormal	(0.397 – 1.131)	NMA
DR + d (PFS)	R + d	0.443	LogNormal	(0.351 – 0.552)	NMA
DR + d (OS)	R + d	0.638	LogNormal	(0.272 – 1.278)	NMA
DK + d (PFS)	V + d	0.315	LogNormal	(0.219 – 0.438)	NMA
DK + d (OS)	V + d	0.673	LogNormal	(0.245 – 1.496)	NMA
FV + d (PFS)	V + d	0.633	LogNormal	(0.521 – 0.762)	NMA
FV + d (OS)	V + d	0.942	LogNormal	(0.477 – 1.681)	NMA
PV + d (PFS)	V + d	0.614	LogNormal	(0.49 – 0.76)	NMA
PV + d (OS)	V + d	0.986	LogNormal	(0.476 – 1.818)	NMA
DV + d (PFS)	V + d	0.302	LogNormal	(0.247 – 0.365)	NMA
DV + d (OS)	V + d	0.55	LogNormal	(0.288 – 0.959)	NMA
K + d (PFS)	V + d	0.532	LogNormal	(0.439 – 0.639)	NMA
K + d (OS)	V + d	0.896	LogNormal	(0.512 – 1.46)	NMA
EP + d (PFS)	P + d	0.545	LogNormal	(0.333 – 0.843)	NMA
EP + d (OS)	P + d	0.618	LogNormal	(0.214 – 1.416)	NMA
IsP + d (PFS)	P + d	0.597	LogNormal	(0.435 – 0.8)	NMA
IsP + d (OS)	P + d	0.686	LogNormal	(0.309 – 1.325)	NMA
Utility weights					
Progression free	N.A.	0.82	Beta	(0.76 – 0.88)	Carlson 2018 (126)
Progressed	N.A.	0.65	Beta	(0.56 – 0.74)	Carlson 2018 (126)
Disutility of Adverse Events	N.A.	0.08	Beta	(0.076 – 0.083)	Carlson 2018 (126)
Incidence risk – Adverse Events					
KR + d	R + d	0.011	LogNormal	(0.006 – 0.02)	NMA
ER + d	R + d	0.009	LogNormal	(0.005 – 0.019)	NMA
IR + d	R + d	0.012	LogNormal	(0.008 – 0.018)	NMA
DR + d	R + d	0.014	LogNormal	(0.006 – 0.03)	NMA
DK + d	V + d	0.018	LogNormal	(0.007 – 0.044)	NMA
FV + d	V + d	0.017	LogNormal	(0.009 – 0.032)	NMA
PV + d	V + d	0.015	LogNormal	(0.007 – 0.031)	NMA
DV + d	V + d	0.024	LogNormal	(0.015 – 0.038)	NMA
K + d	V + d	0.008	LogNormal	(0.005 – 0.013)	NMA
EP + d	P + d	0.05	LogNormal	(0.018 – 0.13)	NMA
IsP + d	P + d	0.08	LogNormal	(0.038 – 0.17)	NMA

CI: confidence interval, D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), N.A.: not applicable, NMA: network meta-analysis, OS: overall survival, P: pomalidomide, PFS: progression-free survival, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib (Velcade)

Costs

Costs were valued in NOK for 2022[13] using an extended healthcare perspective. The base-case included all direct medical cost of treatment (drug cost, infusion, injections, and including nursing hours), doctor visits, patient cost for drug administration, visits to doctor and the patient's travel cost for a return journey for drugs administration.

Drug prices were based on confidential, negotiated prices (LIS price), when an agreement existed. If no negotiated price existed, we used the maximum pharmacy sales price (AUP) based on information from the Norwegian Medicines Agency (*Table 19*) (135). The information regarding the dosages and treatment protocols for different drugs and combinations of drugs was taken from The Norwegian Pharmaceutical Product Compendium (Felleskatalogen) summary of product characteristics (136). We assumed patients received medications in tablet form when available. For drugs that could be administered either intravenously or subcutaneously, we have used the subcutaneous mode, the preferred method based on expert advice, unless the intravenous was specified. For the dosing schedules, we assumed a body weight of 72,1 kg and body surface area of 1,82 m^2. Most drug regimens were based on cycles of four weeks, three weeks or both depending on the specific drugs included in the combination therapy.

To calculate costs for each treatment, we created an Excel sheet to track weekly costs:

1. For each treatment, we determined the treatment protocols for each included medication based on dosing information in Felleskatalogen. These are the protocols used in the trial on which a treatment was approved for use by the European Medicines Agency. Most treatments are based on four-week cycles, but some are based on three-week cycles.
2. For each week in a cycle we noted, for each medication, the required dose (in mg) and the days on which the medication was taken. This allowed us to calculate the total doses per medication per week.
3. We then calculated the total cost of each medication by applying the cost per dose. Because medications are often available in packages of varying sizes, and contain tablets, powder for infusions, or liquid for injections, we selected the packaging option that resulted in the lowest price per dose.
4. To the medication costs, we added the relevant costs for regular doctor visits and testing, costs associated with attendance at the clinic for injections or infusions, and patient travel and time costs.
5. For treatment protocols that change after a specified number of cycles, we adjusted the dosage information to reflect the new number of doses per week for each medication in the treatment for which a revised dose was specified.
6. If a treatment protocol limits the number of weeks during which patients receive a specific medication, we stopped accruing those drug costs at that point, but continued to include the costs for regular doctor visits, tests, and patient travel expenses and time.

We converted all weekly cycle costs into monthly costs for our analysis. For drug regimens that followed a 3-week cycle we multiplied total treatment costs during a cycle by 0.75 to convert the cost to a monthly cycle (4 week).

[13] All drug costs are based on 2022 price agreements, or AUP (maximum pharmacy sales price) if no price agreement existed. Other costs, e.g., patient travel, doctor/nurse time, drug administration costs, etc. were calculated earlier using 2021 prices. We decided not to update these prices in the most recent model update, following changes to clinical effect results, as they represent a very small portion of total treatment cost and would not change the overall results of our analysis.

Table 19: Drug prices excluding VAT in NOK

Drug name	Admin mode	Active ingredient per unit	Units per package	Package Cost (NOK)	Source
Lenalidomide (R)	tablet	25 mg/tb.	21 tb.	[redacted]	(LIS)
Bortezomib (V)	inj. s.c.	3.5 mg/vial	3.5 mg	[redacted]	(LIS)
Carfilzomib (K)	i.v. inf.	60 mg/vial	60 mg powder	[redacted]	(LIS)
Daratumumab (D)	inj. s.c.	120 mg/ml	15 ml=1800mg/vial	[redacted]	(LIS)
Elotuzumab (E)	i.v. inf.	400 mg/vial	400 mg/vial	[redacted]	(NOMA)
Ixazomib (I)	tablet	4 mg/tb.	3 tb.	[redacted]	(NOMA)
Isatuximab (Is)	i.v. inf.	20 mg/ml	25 ml/vial	[redacted]	(LIS)
Dexamethasone (d)	tablet	4 mg/tb.	100 tb.	[redacted]	(NOMA)
Panobinostat (F)	tablet	20 mg/tb.	6 tb.	[redacted]	(LIS)
Pomalidomide (P)	tablet	4 mg/tb.	21 tb.	[redacted]	(LIS)

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat, I: ixazomib, inf.: infusion, inj.: injection, Is: isatuximab, i.v.: intravenous, K: carfilzomib (Kyprolis), tb.: tablets, s.c.: subcutaneous, LIS: negotiated prices from Sykehusinnkjøp (Norwegian Hospital Procurement Trust), NOK: Norwegian kroner, NOMA: Norwegian Medicines Agency (Maximum Pharmacy Sales price; AUP), P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib (Velcade). ***Note: Dose protocols for each medication included in a treatment are available in The Norwegian Pharmaceutical Product Compendium (Felleskatologen).***

Administration costs are based on the unit cost database developed by the Norwegian Medicines Agency (*Table 20*) (137). The rate provided for intravenous administration is for 30–60 minutes infusion and includes nurse time, consumables, work costs of the hospital pharmacy, additives, and overhead cost. We have assumed 10 minutes extra nurse time for each extra hour of infusion time. The rate provided for subcutaneous injection includes nurse time, consumables, work cost for the hospital pharmacy, additives, and overhead costs. Based on expert input, we excluded the costs of pre-medication, but have assumed 10 minutes extra nurse time for treatment. The infusion time for drug treatments is based on expert input.

We did not include the cost of adverse events because of large variation in which events were reported across trials and lack of information about when adverse events were most likely to occur. We considered including the costs of reported incidents of sepsis, because according to our clinical expert this is most likely to result in hospitalizations. However, the number of sepsis events was relatively small and seemed to affect a similar percent of patients across treatments. We estimated the potential impact of sepsis hospitalizations on total cost to be quite small relative to the cost of the treatment medications and decided not to include sepsis hospitalization costs in the model.

The cost of doctor visits (out-patient appointment with doctor and blood tests) per treatment cycle are based on expert opinion and charged as monthly visits in the model in accordance with the type of treatment. The costs include consultation time for the doctor and the cost of blood tests. If a treatment regimen is based on oral medications, patient hospital visits occur once per treatment cycle.

In accordance with existing Norwegian guidelines (137), we used the value of free time, as provided in the Norwegian Medicines Agency unit cost database, to account for the time patients spend related to treatment. We also included patients' transportation costs based on the rate in the NOMA unit cost database.

Patients who progress, stop receiving treatment medications, but continue to have doctor visits including necessary blood tests, at the same intervals as before progression, until they begin a new treatment. Because it is difficult to know the amount of time between progression and beginning of a new treatment, we included the costs of doctor visits and blood tests for progressed patient but excluded the costs of travel time and patient time to avoid over-estimating costs for progressed patients.

Lastly, we included the cost of death (end-of-life costs) based on the diagnosis related groups (DRG) reimbursement system assumed for 14 days as an exit cost when patients die (135).

Table 20: Unit costs for hospital resources and patient travel and time, 2021 NOK

Resource use	Unit cost (NOK)	Description (cost calculation)	Source
Doctor consultation	924	1 hour doctor time + blood tests. Once every treatment cycle*.	Expert Opinion from Myeloma center, and Lovdata, 2021 (138)
Drug administration (i.v.)	3,078	30-60 minutes infusion based on average cost.	NOMA (137)
Drug administration (s.c.)	226	15 minutes nurse time for subcutaneous injection.	NOMA (137)
Extra cost nurse (i.v.)	74	Each extra hour of nurse time includes an extra 10 minutes of nurse time.	Expert Opinion from Myeloma center, and NOMA (137)
Transport	1,240	Cost of return journey to the hospital.	NOMA (137)
Patient time	225	Patient time cost for opportunity cost of time lost due to treatment based on average hourly salary in Norway.	NOMA (137)
Cost of Death	59,001		NOMA (137)

** For treatments based on infusions or injections, the frequency of resource use follows the treatment protocols described in The Norwegian Pharmaceutical Product Compendium (Felleskatologen). For tablet-based treatments, resource costs and patient travel and time costs are incurred based on the frequency of doctor visits. i.v.: intravenous, s.c.: subcutaneous, NOK: Norwegian kroner, NOMA: Norwegian medicines agency*

RESULTS

Absolute shortfall

We calculated absolute shortfall in order to determine disease severity. Because our health economic model used three reference treatments rather than a single comparator, we used the reference treatments as a basis for the subgroup analysis to calculate absolute shortfall for each subgroup analysis individually, and then calculated the mean absolute shortfall for all reference groups (*Table 21*) (6).

Table 21: Absolute shortfall for reference treatments

Prognosis	Remaining QALYS	Reference	Absolute shortfall
3.34	15.8	Rd	12.46
0.85	15.8	Pd	14.95
2.50	15.8	Vd	13.30
			Average: 13.57

Average age at diagnosis is assumed to be 65 years old.

The severity calculation shows that based on a mean age at diagnosis of 65, the mean loss of "healthy life-years" for a person receiving any of the reference treatments would range from 12.46 to 14.95 QALYs compared to a healthy individual with no disease. Although the calculations of absolute shortfall were not based on a single common comparator, the differences in absolute shortfall among the three reference groups are relatively small. The ultimate decision about an appropriate threshold based on the computed levels of absolute shortfall lies with the decision-makers.

Total costs and effects based on negotiated drug prices

The results for the reference groups [R + d], [V + d] and [P + d] calculated using probabilistic values in the model are presented in *Table 22*, *Table 23*,and *Table 24*, respectively, for a 20 year-time horizon. We also presented the deterministic base-case results of cost-effectiveness results for all subgroups in the *Appendix 14: Deterministic results for all subgroups*.

To calculate incremental costs and effects for treatments in each reference group, the treatments were ranked in TreeAge from the lowest cost to the highest cost strategy. A treatment is considered "dominated" if it has a combination of higher costs and lower health benefits than another treatment, i.e., it lies to the left and above another treatment on a graph that measures costs on the vertical axis and health benefits on the horizontal axis.[14] If one treatment has both higher costs and higher health benefits than another treatment, then the decision about whether it should be approved, will depend on whether the incremental cost-effectiveness ratio associated with the costlier, more effective treatment relative to the less expensive, less effective treatment is above or below the willingness-to-pay of the decision makers.

Within each reference group (Rd, Vd, and Pd), we report total costs and total benefits for each treatment within the group, but only report incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) for treatments not dominated by other treatments. ICERs reported in the tables were calculated based on excluding the dominated strategies.

[14] In some cases, a treatment can be dominated with respect to a combination of two other treatments. This is referred to as being "extended dominated".

In the [R + d] reference group (*Table 22*), Rd had the lowest cost and [DR + d] the highest cost (*Appendix 14: Cost effectiveness frontier [R + d]*). Rd was the treatment with the lowest health effect, measured in quality-adjusted life-years (QALYs). [DR + d] had the highest health effect as measured in QALYs. (see *Appendix 14: Cost effectiveness frontier [R + d]*).

In the [V + d] reference group [V + d] had the lowest treatment cost while [DK + d] had the highest costs *Table 23*. [V + d] had the lowest effect (QALYs) and [DV + d] had the highest effect (QALYs) in the model (see *Appendix 14: Cost effectiveness frontier [V + d]*).

In the [P + d] reference group (*Table 24*), treatment costs were lowest for [P + d] and highest for [IsP + d]. However, [P + d] had the lowest effect and [EP + d] had the highest effect of treatment in term of QALYs (see *Appendix 14: Cost effectiveness frontier [P + d]*).

For each subgroup in *Table 22* ([R + d]), *Table 23* ([V + d]) and *Table 24* ([P + d]) we also reported health effects in terms of life-year gains, however, these were not used to calculate incremental cost-effectiveness ratios.

Cost-Effectiveness

In the cost-effectiveness analysis for the [R + d] group only three strategies were not dominated by other treatments ([R + d], [IR + d], [DR + d], *Table 22*). The ICER for [IR + d] compared to [R + d] was NOK [redacted] per QALY, while the ICER for [DR + d] compared to [IR + d] was NOK [redacted] per QALY. In the [V + d] group, only [V + d] and [DV + d] were not dominated by other treatments. The ICER of [DV + d] compared to [V + d] was NOK [redacted] per QALY (*Table 23*). In the [P + d] group only [P + d] and [EP + d] were not dominated by other strategies. The ICER for [EP + d] compared to [P + d] was NOK [redacted] per QALY (*Table 24*).

Table 22: Cost-effectiveness analysis for reference group [R + d]

Strategy	Cost (NOK)	Incr Cost (NOK)	Effect (QALYs)	Incr. effect	ICER (NOK)	ICER vs	Effect (Life-years)
R + d	[redacted]		2.90				4.00
IR + d	[redacted]	[redacted]	3.82	0.93	[redacted]	R + d	5.35
KR + d	[redacted]	[redacted]	3.63	- 0.20	Dominated	IR + d	5.00
ER + d	[redacted]	[redacted]	3.51	- 0.31	Dominated	IR + d	4.87
DR + d	[redacted]	[redacted]	4.31	0.48	[redacted]	IR + d	5.83

ICER: incremental cost-effectiveness ratios, Incr.: incremental, NOK: Norwegian krone, QALY: quality adjusted life year, The ICER values were rounded to the nearest thousand.

Table 23: Cost-effectiveness analysis for reference group [V + d]

Strategy	Cost (NOK)	Incr Cost (NOK)	Effect (QALYs)	Incr effect	ICER (NOK)	ICER vs	Effect (Life-years)
V + d	[redacted]		2.24				3.25
FV + d	[redacted]	[redacted]	2.50	0.26	[redacted]	V + d	3.58
PV + d	[redacted]	[redacted]	2.46	- 0.04	Dominated	FV + d	3.50
K + d	[redacted]	[redacted]	2.59	0.09	[redacted]	FV + d	3.66
DV + d	[redacted]	[redacted]	3.63	1.39	[redacted]	V + d	5.13
DK + d	[redacted]	[redacted]	3.37	- 0.26	Dominated	DV + d	4.74

ICER: incremental cost-effectiveness ratios, Incr.: incremental, NOK: Norwegian krone, QALY: quality adjusted life year, The ICER values were rounded to the nearest thousand kroner.

Table 24: Cost-effectiveness analysis for reference group [P + d]

Strategy	Cost (NOK)	Incr Cost (NOK)	Effect (QALYs)	Incr effect	ICER (NOK)	ICER vs	Effect (Life-years)
P + d	[redacted]		0.81				1.15
EP + d	[redacted]	[redacted]	1.39	0.58	[redacted]	P + d	1.98
IsP + d	[redacted]	[redacted]	1.19	- 0.21	Dominated	EP + d	1.72

ICER: incremental cost-effectiveness ratios, Incr.: incremental, NOK: Norwegian krone, QALY: quality adjusted life year, The ICER values were rounded off the nearest thousand kroner.

Probabilistic sensitivity analysis

Results for the [R + d] reference group

The cost effectiveness acceptablility curves (CEACs) for [R + d] group (*Figure 21*) showed that for the willingness-to-pay values below NOK [redacted] per QALY only [R + d] had highest probability of cost-effectiveness (99% –100%). However, the probability of cost effectiveness for [R + d] decreased significantly for higher willingness-to-pay values such as above NOK [redacted] per QALY at which [IR + d] had highest probability of cost effectiveness (47%). The probability of [IR + d] being cost effective reached its highest level (50%) at the willingness-to-pay threshold of NOK [redacted] per QALY (*Figure 21*).

For the willingness-to-pay values above NOK [redacted] per QALY only [DR + d] was found to be cost effective with a lower probability cost effectiveness compared to [IR + d] (38% – 40%). The CEAFs presented in the *Appendix 14: Cost Effectiveness Acceptability Frontiers for all subgroups*, show the strategies that have the highest probability of cost effectiveness for a given range of willingness-to-pay threshold.

Figure 22 presents the uncertainty among all treatment strategies by showing the variation of combinations cost and effects in the probabilistic simulations. [ER + d] was had the highest uncertainty in costs and [DR + d] in effects.



Figure 21: Cost effectiveness acceptability curves for the [R + d] reference group
The graph presents all treatments and their respective probability of cost effectiveness for a range of willingness-to-pay thresholds based on results the probabilistic sensitivity analysis with 10,000 Monte Carlo simulations. D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, I: ixazomib, K: carfilzomib, R: lenalidomide



Figure 22: Scatter plot of points representing combinations of costs and effects from the probabilistic sensitivity analysis for the [R + d] reference group
D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, I: ixazomib, K: carfilzomib, R: lenalidomide

Results for [V + d] reference group

The CEACs for [V + d] subgroup indicated high probability of cost effectiveness for [V + d] for the willingness-to-pay values lower than NOK [redacted] per QALY (92% – 100%) and a decreasing probability of cost effectiveness for the willingness-to-pay greater than NOK [redacted] per QALY (*Figure 23*).

The probability of cost effectiveness for a willingness-to-pay value above NOK [redacted] per QALY favoured [DV + d], as it was found to have a high probability of cost effectiveness compared to all other strategies (ranging between 38% – 60% as willingness-to-pay increased). The CEAFs presented in the *Appendix 14: Cost Effectiveness Acceptability Frontiers for all subgroups* showed the same results as the CEACs.

Figure 24 presents the uncertainty among all strategies (i.e., treatments) by showing the spread of cost and effects in the probabilistic simulations. [DK + d] was found to have the highest variation of cost and effects, indicating highest uncertainty.



Figure 23: Cost effectiveness acceptability curve for the [V + d] reference group
The graph presents all treatments and their respective probability of cost effectiveness for a range of willingness-to-pay thresholds based on results the probabilistic sensitivity analysis with 10,000 Monte Carlo simulations. D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat., I: ixazomib, K: carfilzomib, P: pomalidomide, V: bortezomib



Figure 24: Scatter plot of points representing combinations of costs and effects from the probabilistic sensitivity analysis for the [V + d] reference group
D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat., I: ixazomib, K: carfilzomib, P: pomalidomide, V: bortezomib

Results for [P + d]

The results for [P + d] subgroup indicated [P + d] had highest probability of cost effectiveness for a willingness-to-pay values of less than NOK [redacted] per QALY (95% - 100%) (*Figure 25*), and the probability cost effectiveness changed in the favour for [EP + d] above the WTP values of NOK [redacted] per QALY, as [EP + d] was found to have 45% - 60% probability of cost effectiveness (the highest being at willingness-to-pay of NOK [redacted]).

The CEAFs presented in the *Appendix 14: Cost Effectiveness Acceptability Frontiers for all subgroups* clearly show the strategies that have the highest probability of cost effectiveness for a given range of willingness-to-pay threshold.

[EP + d] and [IsP + d] were both found to have high uncertainty for the variation in costs and effects in the probabilistic simulation (*Figure 26*).



Figure 25: Cost effectiveness acceptability curve [P + d]

The graph presents all treatments and their respective probability of cost effectiveness for a range of willingness-to-pay thresholds based the probabilistic sensitivity analysis with 10,000 Monte Carlo simulations. d: dexamethasone, E: elotuzumab, Is: isatuximab, P: pomalidomide



Figure 26: Scatter plot of points representing combinations of costs and effects in the probabilistic sensitivity analysis for [P + d] reference group
d: dexamethasone, E: elotuzumab, Is: isatuximab, P: pomalidomide

One-way sensitivity analysis

[R + d] Reference Group

Figure 27 shows the impact of changes in drug prices and utility values for the progressed and progression-free health states on the ICERs for the comparison of the treatments [DR + d] vs [IR + d].

Figure 28 shows the impact of changes in drug prices and utility values for the progressed and progression-free health states on the ICERs for the comparison of the treatments [IR + d] vs [R + d].

An attempt to include the HRs for OS and PFS (see *Table 18*) that were used to derive the survival curves for [DR + d] and [IR + d] resulted in "infinite variation" in the ICERS in each comparison, mostly likely because it could have led to intersecting survival curves in each case.



Figure 27: Tornado diagram for reference group [R + d] (ICER [DR + d] vs [IR + d])
Red: ICER with maximum variable value, Blue: ICER with minimum variable value. Parentheses (Base-case value, range based on impact on ICER). d: dexamethasone, ICER: incremental cost effectiveness ratios, p_D: price of daratumumab, P_Ix: price of ixazomib, PFSS: progression-free health state, PPSS: progressed health state, p_R: price of lenalidomide



Figure 28: Tornado diagram for reference group [R + d] (ICER [IR + d] vs [R + d])
Red: ICER with maximum variable value, Blue: ICER with minimum variable value. Parentheses (Base-case value, range based on impact to ICER). d: dexamethasone, ICER: incremental cost effectiveness ratios, P_Ix: price of ixazomib, PFSS: progression-free health state, PPSS: progressed health state, p_R: price of lenalidomide

[V + d] Reference group

Figure 29 shows the impact of changes in drug prices and utility values for the progressed and progression-free health states on the ICERs for the comparison of the treatments [DV + d] vs. [V +d].

An attempt to include the HRs for OS and PFS (see *Table 18*) that were used to derive the survival curves for [DV + d] resulted in "infinite variation" in the ICERS in for the comparison of [DV + d] vs. [V +d], mostly likely because it could have led to intersecting survival curves.



Figure 29: Tornado diagram for reference group [V + d] (ICER [DV + d] vs [V + d])
Red: ICER with maximum variable value, Blue: ICER with minimum variable value, ***Feil! Fant ikke referansekilden.*** *provides the variable descriptions, Parentheses (Base-case value, range based on impact to ICER). ICER: incremental cost effectiveness ratios. d: dexamethasone, ICER: incremental cost effectiveness ratios, p_D: price of daratumumab, PFSS: progression-free health state, PPSS: progressed health state, p_V: price of bortezomib*

[P + d] Model

Figure 30 shows the impact of changes in drug prices and utility values for the progressed and progression-free health states on the ICERs for the comparison of the treatments [EP + d] vs. [P +d].

An attempt to include the HRs for OS and PFS (see *Table 18*) that were used to derive the survival curves for [EP + d] resulted in "infinite variation" in the ICERS in for the comparison of [EP + d] vs. [P +d], mostly likely because it could have led to intersecting survival curves.



Figure 30: Tornado diagram for reference group [P + d] (ICER [EP + d] vs [P + d])
Red: ICER with maximum variable value, Blue: ICER with minimum variable value. Parentheses (Base-case value, range based on impact to ICER). C_iv: infusion cost, d: dexamethasone, ICER: incremental cost effectiveness ratios, p_E: price of elotuzumab, p_P: price of pomalidomide, PFSS: progression-free health state, PPSS: progressed health state

Scenario analyses (Dose Reduction)

Although we intended to perform an analysis to determine the effect of dose reductions resulting from treatment discontinuation by comparing median time-to-treatment-discontinuation with median time-to-progression, we found that in three instances time-to-discontinuation was longer than time-to-progression – a result that is inconsistent with clinical experience – so we discarded the analysis.

Discussion

Clinical effect and safety

Key findings of systematic review

We have systematically reviewed the literature on clinical efficacy and safety for disease modifying treatments of RRMM. We performed a NMAs to facilitate comparisons between treatments that have not been directly compared in any of the included studies. NMAs were performed on five pre-selected outcomes: OS, QoL, SAE, PFS, and discontinuation due to advers events. The evidence base for the analysis comprised of 51 articles reporting on 37 RCTs, all studying the effect of various treatment regimens containing at least one of the following drugs: bortezomib (V; Velcade), carfilzomib (K), daratumumab (D), elotuzumab (E), ixazomib (I), isatuximab (Is), lenalidomide (R; Revlimid), pomalidomide (P) and panobinostat (F).

For non-refractory patients, the highest ranked relevant treatment regimens for our selected outcomes were: [DR + d] for OS, [KR + d] for QoL, [V + d] for SAE, [EP + d] for PFS, and [IsP + d] for discontinuations due to adverse events, respectively.

Radar plots illustrate the relative efficacy for each relevant treatment regimen with respect to our pre-selected outcomes. For non-refractory patients, examples of relevant treatment regimens with favorable HRs for OS that also rank highly with respect to other outcomes include [EP + d], [IsP + d], [DK + d], [KR + d], [DR + d] and [DV + d] (*Figure 15*). For patients who are refractory to lenalidomide (R) (*Figure 16*), bortezomib (V) (*Figure 17*), and lenalidomide (R) and bortezomib (V) (*Figure 18*), examples of relevant treatment regimens with favorable HRs for OS that also rank highly with respect to other outcomes, include [DK + d], [EP + d] and [IsP + d].

However, comparing the overall effect of the various treatment regimens across outcomes is challenging, as not all treatment regimens have data on all outcomes, and some treatment regimens show better effect on one outcome, while having poorer effect on other outcomes, and vice versa. While radar plots such as *Figure 15*, *Figure 16*, *Figure 17*, and *Figure 18* may be useful for understanding tradeoffs between efficacy and safety, they should not be interpreted in isolation. Furthermore, comparing the different treatment regimens is complicated further because our confidence in the results varies considerably across treatment regimens and outcomes.

The certainty of evidence from the systematic review

As previously described, we used the GRADE approach in assessing the certainty of evidence. The main advantage of using GRADE is that it makes our judgements transparent and open to criticism. Even though the GRADE approach provides a framework to evaluate the certainty of evidence in a systematic manner, it still relies on subjective judgement. We therefore acknowledge that others may rate the evidence differently than we have.

We did not assess certainty of evidence of effect estimates calculated across networks, because the GRADE approach has not yet been extended to component NMA. The effect estimates are instead calculated based on an assumption that allows the available

evidence to be synthesized within a single model, e.g., common treatment components (see the *Method chapter: Dealing with disconnected networks of evidence* for a more detailed description). As such, we caution against putting too much weight on these effect estimates

Strengths and weaknesses of the method and evidence base

A general strength of this HTA is that the work has been performed in a systematic manner in accordance with our published project plan (*Appendix 2*). Throughout the process, at least two researchers have independently selected studies and extracted data, as well as independently assessed the methodological quality of the included studies (risk of bias), and our confidence in the results (GRADE). As such, we are confident that we have taken reasonable steps to produce a trustworthy health technology assessment. Furthermore, as we have regularly updated our systematic literature search throughout this process, we are confident that we have identified all relevant studies published prior to January 2022.

We identified very few RCTs for each specific treatment regimen. Because of this, we chose to pool all treatment regimens containing the same combinations of drugs independent of posology (i.e., dose, administration form, etc.), to ensure having sufficiently connected networks in the NMA. Also, we chose to regard all treatment regimens containing the same cytostatic drugs, but different glucocorticoids (e.g., dexamethasone and prednisone) as the same treatment regime (see the *Method chapter: Treatment definition* for a more thorough description). For example, if treatment regimen 1 contained drug A + drug B + dexamethasone, and treatment regimen 2 contained drug A + drug B + prednisone, we regarded these treatment regimens as the same, with the abbreviated denotation [AB + d] (d is dexamethasone or another glucocorticoid). Despite this, the effect estimates for the individual treatment regimens are still based on a limited pool of evidence, which is a clear limitation.

Potential biases in review process

Pooling all treatment regimens across dose, administration form, and dose interval, caused several studies to be reduced to "single arm" trials without a comparison. Consequently, these studies were left out of our statistical analysis (45, 52, 53, 62, 63, 74, 84, 90, 94, 97, 103, 104, 106, 109). In doing so, potential nuances in treatment effect due to posology may have been lost. In addition, a few articles were omitted from the statistical analysis of QoL, due to the required data not being available in a format that we needed, and/or not compatible with our planned meta-analysis (26, 49, 51, 61, 70, 79, 80, 86, 93). As such, the meta-analysis for QoL is based on very limited data from few studies (25, 30, 59, 66, 70, 73, 75, 89, 95), and the results should therefore be interpreted with extreme caution. All included studies that were omitted from our statistical analysis are presented with reason for omission in *Appendix 7*.

The main outcome in this report is OS, and our analysis included survival data published from 27 RCTs. Several ongoing studies are investigating OS, but as they have not presented their immature data (with HRs), we could not include these studies in our meta-analysis. However, some of the studies included in our analysis of OS present data (with HRs) that were immature at the time of publication. We cannot disregard the possibility that studies publishing immature survival data have found the results to be more promising than studies that did not publish immature data. Furthermore, the immature survival data may change over time with longer follow-up. As such, there are potential biases that could affect our meta-analysis of OS, and therefore we strongly advice to interpret these results with caution.

Strengths and weaknesses of the statistical analysis

The main strengths of the statistical analysis are that we used appropriate methods to synthesize the available evidence and provide estimates of relative treatment effect and reported the analyses thoroughly and transparently. In addition, based on input from

our clinical expert, we systematically reviewed the evidence for effect modification of HRs for OS and PFS with respect to refractory status and number of previous lines of treatment. This work is currently available as a preprint (34). Briefly, this work suggests that the evidence for effect modification is very weak, and simulations suggest that any effect modification, should it occur, is unlikely to substantially impact random effects component NMAs, as used herein. However, the following potential limitations should also be taken into consideration.

Due to the nature of the included studies, we were unable to use the planned treatment definitions that would have allowed us to characterize differences in relative treatment effect associated with differences in posology.

Because the included studies defined disconnected networks, we had to use component NMA. While we prespecified that we might do this, we were unable to formally test the assumption that the treatments can be modelled in this way. We therefore rely on a conceptual evaluation of the validity of this assumption across networks, however we did confirm that estimates are consistent between regular NMAs of each subnetwork and component NMA of the full disconnected networks.

In principle we could have taken the component approach further and treated each distinct drug as a component, such that triplet regimens would have been modelled as a linear combination of three components, for example. We chose not to do this because we judged the required assumption to be harder to justify — for example, it is possible that two “active” drugs used in combination may have a very different effect than the sum of the two used alone. We hope to explore this approach in subsequent research, but it was not possible within the scope of this project.

We combined trial arms as necessary to include some studies that had compared different posologies of the same drug or drug combination. The advantages of this approach are that it allows more evidence to be included in meta-analysis and it is the approach recommended by Cochrane. However, the method may lead to estimates of relative treatment effect that are biased toward posologies not used in clinical practice (e.g., toward a lower dose found not to be sufficiently effective, or toward a higher dose found to be poorly tolerated). If instead we had taken a maximalist stance with respect to the granularity of treatment definition, drawing hard distinctions between dose, schedule, and route of administration, it is unlikely that evidence synthesis would have been possible.

With respect to QoL (a primary outcome), we extracted and analysed difference in mean EORTC QLQ-C30 global health scores. QLQ-C30 is not the only tool used to assess QoL in this literature, however it was the one for which data were most complete. In principle we could have incorporated data from other tools by transforming to a common scale such as Standardized Mean Difference (SMD). However, we judged that this would not meaningfully increase the amount of data available and would substantially complicate the analysis and its interpretation.

QLQ-C30 data were typically not reported by the included studies or could not be extracted in a way that easily facilitates meta-analysis. While point estimates were often available, statements of precision were not. It is essential to characterize precision because this information is necessary to perform meta-analysis. It was therefore necessary to impute precision, which we did by assuming a common standard deviation (cf. standard error) for all included studies. While we evaluated this assumption where possible and found broad agreement with published results, the approach can only provide approximate standard errors. Our meta-analytical estimates for this outcome should therefore be interpreted cautiously.

We analysed SAE (i.e., adverse events grade 3 and 4) using incidence rate ratios (IRRs). Because information on total exposure was lacking, it was necessary to impute point estimates, using component network meta-analytical estimates of HRs for OS as a proxy for relative expected OS time. This is likely to introduce some bias. However, note that

we accounted for the uncertainty on our estimates of HR used in the imputation. We judged that it was reasonable to perform this imputation for SAEs (rather than fail to analyze this outcome) because SAE is a patient important outcome. However, we chose not to report the planned analysis of adverse events (which would require the same type of imputation) to limit possible overinterpretation of results. This was a "borderline" decision, and others may reasonably have chosen to also report estimates for adverse events, or not to have meta-analysed either outcome in this way.

The key assumption underpinning the use of IRR is that events (i.e., SAEs) occur independently of one another. This might not be true from the perspective of an individual patient: a patient who experiences one SAE might be at higher or lower risk of a subsequent SAEs, because of the previous one. However, the assumption is probably reasonable from the perspective of a health system, in which patients can be viewed as presenting with SAEs at an average rate. We note that HTA are generally best interpreted from this health system (i.e., population) perspective, rather than the perspective of an individual patient.

Due to limitations of the available data and software used, it was not possible to use funnel plots to assess possible publication bias, as we had planned to do. It is therefore possible that the literature on this disease does not include studies that estimated smaller or even opposite relative treatment effects compared to those we were able to include.

We were able to analyse inconsistency as planned by comparing direct, indirect, and network estimates (and found no evidence of inconsistency), but we were unable to perform other planned analyses because there were no closed loops.

While we planned to account for heterogeneity using random effects, it was not possible to estimate variance components for all outcomes, and in these cases the model used is equivalent to a fixed (common) effects model.

Finally, the software we used did not allow us to report prediction intervals, so we are unable to make predictions about what future studies may report.

Overall completeness and applicability of evidence from systematic review

Most of the included RCTs are international studies, predominately conducted in North America and Europe. Only a few of the included studies report the distribution of ethnicity/race within their study population. In these studies, the majority of participants are "white" or "Caucasian", and only a small number are of other ethnicities such as "black" or Asian. A few included studies have been conducted either regionally, e.g., in Scandinavia (25), or nationally, e.g., in China (37). The China Continuation Study is a small, local expansion study based on the large, international TOURMALINE-MM1 study (95), but with an entirely Chinese study population (37). The study participants in the China Continuation study are slightly younger, with shorter disease duration, but still with similar distribution regarding the ISS stage (multiple myeloma International Staging System), which suggest a more aggressive disease compared with the general study population in the TOURMALINE-MM1 study (37, 95). These disparities could be a result of ethnicity, as ethnic differences are evident in the epidemiology of multiple myeloma: "Blacks" have increased risk of multiple myeloma compared with "Whites", but possibly with less aggressive disease (139, 140). Asians on the other hand, have lower risk of multiple myeloma than "Whites", though the incidence seems to be increasing (140-142).

The China Continuation study also showed that the patients had a higher exposure to ixazomib (i.e., area under the curve = blood concentration over time), than patients in the TOURMALINE-MM1 study, despite having the same posology for the same treatment regimen (37, 95). Ethnic diversity in drug response has been shown in several studies, and Asian patients have been shown to be more susceptible to the effect of some chemotherapeutics agents (143-145).

The results for OS in the China Continuation Study and the LEPUS study seem to deviate from the findings in the larger international studies (TOURMALINE-MM1 and CASTOR) for the same comparisons. This can be interpreted as an indication that ethnicity is an effect modifier. Interestingly, when considering the PFS results, we see no discrepancies between the Chinese and international studies. Further research may reveal that ethnicity is indeed an effect modifier, and that different ethnicities should be considered separately. In our view there is currently not sufficient evidence for such an approach, and we have therefore considered all ethnicities together, as is current practice among RRMM trialists and systematic review authors.

In light of all this, we caution against overinterpreting our results regarding OS, as we are uncertain about how applicable they are to a Norwegian setting.

Still, one clinical expert had major concerns about the inclusion of the China Continuation Study, which compared [IR + d] and [R + d] in that 1) the results in this specific trial are not applicable to the Norwegian setting because all patients were Chinese and 2) patients had received care before and during the trial that likely differed from current Norwegian clinical practice. We therefore performed a non-prespecified sensitivity analysis to address these concerns. that The sensitivity analysis demonstrates that excluding the China Continuation Study (which meets our prespecified inclusion criteria) has a substantial impact on the results, leading to a marked drop in the ranking of [IR + d] for OS but not PFS (*Figure 8* and *Figure 13*).

This was not surprising, since our assessment of the certainty of the underlying evidence for the [IR + d] ranking in our main analysis was very low, largely due to the discrepancy in the findings from China Continuation Study and TOURMALINE-MM1 (which also compared [IR + d] and [R + d]). It may appear that excluding the China Continuation Study solves the discrepancy, but the result may still be misleading for at least two reasons. First, using trial results to justify deviating from protocol and excluding trials that meet prespecified inclusion criteria may lead to results that do not answer the original research question, and is usually cautioned against, e.g. in The Cochrane Handbook chapter on heterogeneity: "*In general it is unwise to exclude studies from a meta-analysis on the basis of their results as this may introduce bias*" (146). Second, there are aspects of both the TOURMALINE-MM1 and the China Continuation Study that may limit their applicability to the Norwegian context. As pointed out by the TOURMALINE-MM1 investigators: In the China Continuation Study only 50% of the patients who experienced disease progression received any subsequent therapy, and those that did lacked "*access to the broader range of approved or investigational agents and regimens available to patients in North America and Europe*" (38). On the other hand, like the China Continuation Study, TOURMALINE-MM1 was double blinded, and the blinding remained after disease progression, which meant that "*equal proportions of blinded patients received PI or non-PI treatment as next-line therapy in each arm*" (38). The TOURMALINE-MM1-investigators state that "*patients progressing on placebo-Rd*" … "*were more likely to remain PI-sensitive and therefore benefit from PI-based next-line therapy—representing a de facto crossover*" (38). In addition: "*Daratumumab became clinically available for the treatment of RRMM shortly after completion of enrollment to TOURMALINE-MM1. Among TOURMALINE-MM1 patients receiving subsequent daratumumab, there was an OS trend in favor of placebo-Rd (HR 1.15). We hypothesize that this could be because of placebo-Rd patients receiving daratumumab earlier and in larger numbers than ixazomib-Rd patients*" (38). In summary, there are problems with the interpretation of the estimates of HRs for OS in both these studies, and we believe the most appropriate option is to include both studies in our main analysis, in line with our protocol and Cochrane handbook guidance, while emphasising that the certainty of our findings on the effectiveness of [IR + d] on OS, is very low.

It is common for studies that compare the same treatments to provide differing results. This is called heterogeneity and is typically addressed in meta-analysis using random effects, as in this report, which estimate the average of the treatment effects that such

trials estimate. It is then important that estimates of average effect are not misinterpreted as being equivalent to study-level estimates, and that possible explanations for heterogeneity are considered (e.g., differences due to trial design and conduct, as well as the play of chance).

Generalisability to a clinical setting

The goal of systematic reviews is to summarise available evidence that meet a defined set of criteria. Regardless of the amount and quality of evidence that can be included in a systematic review, it is important to remember that systematic reviews and meta-analyses, as well as single studies, typically report treatment effects that do not necessarily reflect the treatment effect for an individual patient. In other words, our findings are probably most usefully interpreted at the health system, rather than individual patient level.

Consistency of systematic review with other reviews

We have identified four systematic reviews that have evaluated the efficacy of treatment regimens for relapsed and/or refractory multiple myeloma, published between 2017 and 2020 (12, 13, 17, 35). All studies reported on PFS (12, 13, 17, 35). In addition, Luo et al also reported on OS (12).

Similar to our results, Luo *et al* found [IR + d] and [DR + d] to be the two highest ranked treatment regimens for OS (12). In contrast, all four systematic reviews found the triple combination daratumumab + lenalidomide + dexamethasone [DR + d] to be the highest ranked treatment regimen for PFS (12, 13, 17, 35), whereas we found [EP + d] to be the highest ranked treatment regimen. However, four of the five highest ranked treatment regimens in our analysis of PFS were not included in the other systematic reviews, likely because the study results were not available. Also, while the systematic review of Dhakal *et al* was published in 2020, they searched for literature published up to July 2018 (35). As such, findings for several of treatment regimens we included had not yet been published when the earlier systematic reviews conducted their literature search. Our work therefore adds information not available in other similar reviews.

Similar to the approach we took, all four systematic reviews assumed that dose, administration methods, and dose intervals have little or no effect, and therefore pooled treatment regimens that contain the same drugs but differ in posology (12, 13, 17, 35). According to our clinical experts, this assumption is valid. These other systematic reviews made assumptions similar to the ones we made but they could not have used the component NMA model we employed because it was published after the four systematic reviews. Firstly, in order to connect all treatment options into one network, three of the systematic reviews assumed that the relative efficacy of [V + d] vs [d] is equal to that of [V] vs [d], and that [T + d] vs [d] is equal to that of [T] vs [d] (12, 17, 35). Whereas van Beurden-Tan *et al* states that this assumption seemed valid from a clinical perspective (17), our clinical experts advised against it. Our approach explicitly does not assume that regimens containing a glucocorticoid have the same effect as regimens that do not.

Secondly, three systematic reviews used time-to-progression as a proxy for PFS in cases where HRs and 95% confidence intervals were not available (13, 17, 35). We have not made this assumption, and any studies presenting data without HRs have therefore been omitted from the meta-analysis of PFS. However, we acknowledge that not imputing HRs from times-to-progression was a borderline decision and had there been more heterogeneity in reporting we would have probably chosen to do it.

Health economic evaluation

Key findings of health economic evaluation

We conducted a cost utility analysis of 13 treatments for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma using a partitioned survival analysis model. We expressed health outcomes in QALYs and costs in NOK. We subdivided the model into three treatment groups, each based on one of three reference treatments: lenalidomide (Revlimid) + dexamethasone [R + d], bortezomib (Velcade) + dexamethasone [V + d], and pomalidomide + dexamethasone [P + d]. After deriving OS and PFS curves for each of the reference treatments, we used HRs from the NMA, conducted as part of the clinical effect and safety portion of the project, to generate survival curves for the other treatments in each of the groups.

Costs included all direct medical cost associated with treatment (drug costs, infusion, injections, nursing hours), doctor visits and test, travel costs for patients, time associated with treatment and doctor visit, and costs related to end-of-life care. Model results were expressed as ICERs, which reflect the extra cost of one additional QALY gained. The deterministic model results, in which treatments were ranked in TreeAge from lowest cost to highest cost strategy within the treatment groups gave the following results, with results rounded to the nearest 1 000 kroner:

In the [R + d] group, [R + d] was the lowest cost treatment at NOK [redacted], with 2.90 QALYs gained. Only two other treatments were not dominated by other treatments: [IR + d], with costs of [redacted] and 3.71 QALYs and an ICER of NOK [redacted] compared to [R + d]. [DR + d] had costs of [redacted] and 4.08 QALYs, and an ICER of NOK [redacted] compared to [IR + d].

In the [V + d] group both [V + d] and [DV + d] were not dominated by other treatments, [DV + d] with costs of [redacted] and 3.48 QALYs, with an ICER of NOK [redacted] compared to [V + d].

In the [P + d] group both [P + d] and [EP + d] were not dominated by other treatments. [P + d] had costs of [redacted] and 0.81 QALYS and [EP + d] had costs of [redacted] and QALYs of 1.20 for an ICER of NOK [redacted].

The results for the probabilistic analysis were presented using Cost-Effectiveness Acceptability Curves (CEACs), which make it possible to determine which treatments had the highest probability of being cost effective for varying levels of willingness-to-pay.

In the [R + d] group, only [R + d] had the possibility of being cost-effective at willingness-to-pay levels below NOK [redacted]. IRd had a 47% probability of cost-effectiveness at willingness-to-pay levels of above NOK [redacted]. [DR + d] had a 38% - 40% probability of cost-effectiveness but only at willingness-to-pay levels of approximately [redacted] kroner and above.

In the [V + d] group, [V + d] was found to have a high probability of cost effectiveness below the willingness-to-pay of NOK [redacted]. For the [DV + d] probability of cost effectiveness was only higher than other treatments above a willingness-to-pay of NOK [redacted] but with a lower probability of just 38%.

In the [P + d] group, [P + d] had the highest probability of being cost effective over wide willingness-to-pay ranges. [EP + d]'s probability of being cost-effective was 45% - 60%, but only at a willingness-to-pay of more than NOK [redacted].

Treatments are generally considered cost-effective if the ICER is below the willingness-to-pay for an extra (QALY). Although Norway does not have an official threshold value for willingness-to-pay for an extra QALY, the current priority criteria show acceptance for the principle that severity of the disease should be considered when making this decision. We computed severity, measured as "absolute shortfall" for each of the

reference treatments and found that they ranged from 12.46 to 14.95 lost healthy life-years (average: 13.57). We leave it to the decision-makers to determine the appropriate level of willingness-to-pay based on severity.

Strengths and weaknesses of the health economic evaluation

The primary contribution of this health economic evaluation is that it constitutes the largest cost-effectiveness analysis of potential treatments for relapsed/refractory multiple myeloma ever conducted. We evaluated thirteen separate treatments for a disease, whose treatment pathways are extremely complex, without having access to patient level data. As our search for other cost-effectiveness analyses of treatments for multiple myeloma revealed, most other cost-effectiveness analyses of multiple myeloma treatments have examined a single intervention and an established comparator, a few made comparisons between two interventions and a single comparator, or between a single proposed intervention compared to different established treatments. The largest number of treatments included in a single analysis was in a cost-effectiveness analysis performed by Carlson, et al., which included only six treatments compared in a partitioned survival analysis in which the model was populated with HRs from a small NMA that included only those treatments (126).

The most important weakness of the health economic evaluation and, perhaps, of the clinical effect section of this project, is the high degree of uncertainty surrounding the results. Much of this uncertainty was unavoidable because our lack of access to patient level data limited our ability to derive parametric survival curves that captured relevant patient information. As the survival curves form the basis for estimating total costs and total health benefits accumulated during treatment, less certainty in the survival curves leads to more uncertainty in the results of the analysis. To investigate the cost-effectiveness of treatments of interest, we needed to use HRs from the NMA of OS and PFS to generate survival curves for each treatment relative to its relevant reference treatment (*Table 17*).

As noted in the discussion describing our decision to divide the model into three treatment groups, there are a variety of potential shortcomings in both the methods used to conduct the NMA and those to generate the survival curves needed for the economic model, that could have increased the general level of uncertainty around our results. These include, but are not limited to (1) use of mean HRs rather than study-level HRs, undetected inconsistency in the NMA, (2) violations of the proportional hazards assumption within one or more of the included studies, (3) limitations in the approach used to impute reference survivor functions, and (4) the fact that the included studies, and hence the NMA and partitioned survival analysis, did not account for correlations between PFS and OS.

While the HRs for PFS were all statistically significant, none of the HRs for OS were, and all HR had wide confidence intervals which introduced more uncertainty in the results. Although we tried to conduct a one-way sensitivity analysis to determine the impact of variation in the HRs on cost-effectiveness results, we were unable to do so, because that analyses yielded results showing “infinite variation”. This was likely by intersecting survival curves caused by wider confidence intervals around the HRs.

Because costs of myeloma medications are quite high, it is important to account for patients who either receive reduced doses or who discontinue treatment before disease progression. Not doing so would result in an over-estimation of treatment costs and increases in the incremental cost-effectiveness ratios. Had survival curves for time to treatment discontinuation been available for all treatments, we could have used that information to determine the point at which treatment costs of treatment should stop being “accumulated” in the model. However, that information was not available so instead we used information about median time-to-discontinuation and median time-to-progression to determine the period of time during which discontinued treatment occurred. While results of the dose reduction analysis seemed to provide reasonable

results for some treatments, for three treatments ([DR + d], [EP + d] and [IsP + d]) the median time-to-discontinuation was greater than the median time-to-progression – a result that is inconsistent with clinical experience – so we discarded the analysis. This was likely a reflection of other uncertainty in the model. As a result, it is possible that total costs are over-estimated for some treatments.

Estimating the five-year budget consequences of introducing new treatments in the health care system is normally an important part of a health-economic analysis. Unfortunately, the complexity of clinical decisions regarding which treatments are most appropriate for different patients makes it impossible to estimate how many patients might receive a given treatment.

Consistency of the health economic evaluation with other studies

It is difficult to compare the consistency of health economic results across countries because of variantions in the structure health systems and the costs associated with health care. Even if health systems were similar comparing calculations of incremental cost-effectiveness ratios across countries would require not just converting from one currency to another, but also taking into account differences in the inflation rates if studies were conducted in different years.

To the extent that different cost-effectiveness analyses report a decision about whether treatments were considered to be cost-effect, those decisions were sometimes, but not always consistent with what we might suspect the decision would be in Norway based on similar decisions that have been made in Norway. However, other factors beside the cost-effectiveness of a treatment might could account for differences in reimbursement choices made in different countries.

Need for further research

It would be useful if future randomised or perhaps registry-based studies were to directly compare the more effective and safe treatments, rather than to use one of the few commonly used controls (i.e., the treatments found at the centres of the networks). In addition to providing direct evidence that would be useful in its own right this could allow fully connected networks to be formed, alleviating the need to assume that treatments can be componentized (and allowing that assumption to be tested). This would also allow for inconsistency in the network of evidence to be assessed via closed loops. It may not be feasible to power superiority trials comparing two highly effective treatments, but noninferiority trials may be tractable and could provide useful information (147). However, treating relapsed and/or refractory multiple myeloma is complicated and depends on several factors including prior treatment regimens, as well as aggressiveness of the disease. As such, we do recognize that conducting an ideal study to compare the most effective treatment options may not be feasible.

Conclusion

It is not possible to draw clear, brief conclusions about the clinical effectiveness of the treatments we examined for several reasons including a high degree of uncertainty across most results; the need to consider different outcomes simultaneously; and different considerations across subgroups of patients (e.g., those who are refractory to different drugs). We infer that there is no single treatment regimen that is superior with respect to all outcomes. The six triplet combinations [EP + d], [IsP + d], [DK + d], [KR + d], [DR + d] and [DV + d] are examples of treatment regimens relevant for non-refractory patients that have clearly favorable HRs for OS, that also are ranked highly with respect to other outcomes. Similarly, the three triplet combinations [DK + d], [EP + d] and [IsP + d] are examples of treatment regimens that are relevant for patients who are refractory to lenalidomide (R) and/or bortezomib (V), and that have clearly favorable HRs for OS, and also ranked highly with respect to other outcomes. However, it is important to note the substantial uncertainty in the evidence underlying these results.

In the [R + d] group, [R + d] was the lowest cost treatment at NOK [redacted], with 2.90 QALYs gained. Only two other treatments were not dominated by other treatments: [IR + d], with costs of [redacted] and 3.71 QALYs and an ICER of NOK [redacted] compared to [R + d]. [DR + d] had costs of [redacted] and 4.08 QALYs, and an ICER of NOK [redacted] compared to [IR + d].

In the [V + d] group both [V + d] and [DV + d] were not dominated by other treatments, [DV + d] with costs of [redacted] and 3.48 QALYs, with an ICER of NOK [redacted] compared to [V + d].

In the [P + d] group both [P + d] and [EP + d] were not dominated by other treatments. [P + d] had costs of [redacted] and 0.81 QALYS and [EP + d] had costs of [redacted] and QALYs of 1.20 for an ICER of NOK [redacted].

References

1. Durie B. Pasient-håndbok: Myelomatose. International Myeloma Foundation; 2017.
2. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2020 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Report. Oslo, Norway: Cancer Registry of Norway; 2021.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Nasjonal faglig retningslinje. Oslo, Norway: Helsedirektoratet; 2020 May 2020. Report No.: IS-2930 Contract No.: IS-2930.
4. Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview. Leukemia. 2019;33(10):2343-57.
5. Bobin A, Liuu E, Moya N, Gruchet C, Sabirou F, Lévy A, et al. Multiple Myeloma: An Overview of the Current and Novel Therapeutic Approaches in 2020. Cancers (Basel). 2020;12(10).
6. Norwegian Ministry of Health and Care Services. På ramme alvor - Alvorlighet og prioritering. Report. Oslo, Norway: Norwegian Ministry of Health and Care Services,; 2015 October 2015.
7. Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2015.
8. Ohm IR, C; Hafstad, E; Zinöcker, S; Lund, UH; Desser, AS. Legemidler for behandling av myelomatose. Oslo, Norway: Folkehelseinstituttet; 2020.
9. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cuce M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. Blood Adv. 2017;1(7):455-66.
10. Chen R, Wang Y, Luan C, Gao C, Zhang X, Chen B. Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. J Cancer. 2017;8(10):1801-8.
11. Gao X, Shen L, Li X, Liu J. Efficacy and toxicity of histone deacetylase inhibitors in relapsed/refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials. Exp Ther Med. 2019;18(2):1057-68.
12. Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. Cancer Manag Res. 2018;10:2817-23.
13. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmaki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Clin Ther. 2018;40(3):480-94 e23.
14. Mushtaq A, Iftikhar A, Hassan H, Lakhani M, Sagar F, Kamal A, et al. Pomalidomide-Based Regimens for Treatment of Relapsed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-analysis of Phase 2 and 3 Clinical Trials. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(7):447-61.

15. Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, et al. Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials. Oncotarget. 2018;9(34):23704-17.
16. Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;113:249-55.
17. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2017;35(12):1312-9.
18. Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, et al. A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. Leuk Lymphoma. 2019;60(1):151-62.
19. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Oncotarget. 2017;8(20):34001-17.
20. Zheng Y, Shen H, Xu L, Feng J, Tang H, Zhang N, et al. Monoclonal Antibodies versus Histone Deacetylase Inhibitors in Combination with Bortezomib or Lenalidomide plus Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: An Indirect-Comparison Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Immunol Res. 2018;2018:7646913.
21. Zou Y, Ma X, Yu H, Hu C, Fan L, Ran X. Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of 37 trials. Oncotarget. 2017;8(24):39805-17.
22. Covidence systematic review software [Internet]. Available from: https://www.covidence.org/.
23. Ouzzani MH, Hossam; Fedorowicz, Zbys; Elmagarmid, Ahmed Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews. 2016;5:201.
24. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.
25. Hjorth M, Hjertner Ø, Knudsen LM, Gulbrandsen N, Holmberg E, Pedersen PT, et al. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. Eur J Haematol. 2012;88(6):485-96.
26. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, Viterbo L, Baker B, Gimsing P, et al. Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. American journal of hematology. 2018.
27. Rohatgi A. WebPlotDigitizer: Version 4.4. 4.4 ed2020.
28. Higgins J, Li T, Deeks J, (editors). Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. Updated February 2021. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 62 [Internet]. Available from: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-06.
29. Higgins J, Eldridge S, Li T, (editors). Chapter 23: Including variants on randomized trials. Updated February 2021. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 62 [Internet]. Cochrane. Available from: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-23.
30. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372(2):142-52.

31. Desser A, Ohm I, Giske L, Hafstad E, Næss GE, Rose C, et al. Treatments for relapsing, refractory multiple myeloma: A health technology assessment protocol. Project plan. Norway: Norwegian Institute of Public Health; 2021.
32. Rücker G, Petropoulou M, Schwarzer G. Network meta-analysis of multicomponent interventions. Biometrical Journal. 2020;62(3):808-21.
33. Rücker G, Krahn U, König J, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: Network Meta-Analysis using Frequentist Methods. R package version 1.3-0. 1.3-0 ed2021.
34. Rose CJ, Ohm IK, Giske L, Næss GE, Fretheim A. Effect modification in network meta-analyses of treatments for relapsing refractory multiple myeloma (RRMM): systematic review, meta-analysis, and simulation. medRxiv. 2022:2022.05.13.22275047.
35. Dhakal B, Narra RK, Giri S, Szabo A, Smunt TL, Ghose S, et al. Association of adverse events and associated cost with efficacy for approved relapsed and/or refractory multiple myeloma regimens: A Bayesian network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. Cancer. 2020;126(12):2791-801.
36. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. BMC Med Res Methodol. 2015;15:58.
37. Hou J, Jin J, Xu Y, Wu D, Ke X, Zhou D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. J Hematol Oncol. 2017;10(1):137.
38. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(22):2430-42.
39. Lu J, Fu W, Li W, Hu J, An G, Wang Y, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2021;21(9):e699-e709.
40. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2020;20(8):509-18.
41. Schünemann HJ, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD, (editors). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation [The GRADE Working Group,]. 2013 [updated Updated October 2013. Available from: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html.
42. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. BMJ. 2014;349:g5630.
43. GRADEpro GDT. GRADEpro Guideline Development Tool. developed by Evidence Prime, Inc.: McMaster University; 2015.
44. Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. Eur J Haematol. 2011;87(4):330-7.
45. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, Jakubowiak AJ, Raab MS, Facon T, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. Lancet Haematol. 2015;2(12):e516-27.
46. White D, Kassim A, Bhaskar B, Yi J, Wamstad K, Paton VE. Results from AMBER, a randomized phase 2 study of bevacizumab and bortezomib versus

bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. Cancer. 2013;119(2):339-47.
47. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005;352(24):2487-98.
48. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. Blood. 2007;110(10):3557-60.
49. Lee SJ, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, San Miguel JF, et al. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. Br J Haematol. 2008;143(4):511-9.
50. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncology. 2021;22(6):801-12.
51. Terpos E, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, Katodritou E, et al. Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and dexamethasone +/- subcutaneous daratumumab: Patient-reported outcomes from the APOLLO trial. Am J Hematol. 2022.
52. Moreau P, Mateos M-V, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. The Lancet Oncology. 2018;19(7):953-64.
53. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, et al. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m2 vs. twice-weekly 27 mg/m2 carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). Leukemia. 2019;33(12):2934-46.
54. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(8):728-34.
55. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, de la Rubia J, Popat R, Gasparetto C, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncology. 2020;21(12):1630-42.
56. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10262):1563-73.
57. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2020;396(10245):186-97.
58. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, gren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncology. 2022;23(1):65-76.

59. Siegel D, Weisel K, Zahlten-Kumeli A, Medhekar R, Ding B, Leleu X. Health-related quality of life outcomes from the CANDOR study in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia and Lymphoma. 2021;62:3002-10.
60. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;375(8):754-66.
61. Hungria V, Beksac M, Weisel KC, Nooka AK, Masszi T, Spicka I, et al. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. British Journal of Haematology. 2020;8:08.
62. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. The Lancet Haematology. 2020;7(5):e370-e80.
63. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol. 2004;127(2):165-72.
64. Orlowski 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.
65. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Bladé J, Hajek R, Spencer A, et al. Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Cancer. 2016;122(13):2050-6.
66. Cella D, McKendrick J, Kudlac A, Palumbo A, Oukessou A, Vij R, et al. Impact of elotuzumab treatment on pain and health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results from the ELOQUENT-2 study. Annals of hematology. 2018;97(12):2455-63.
67. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Weisel K, San-Miguel J, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. Blood Cancer Journal. 2020;10(9):91.
68. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. The New England journal of medicine. 2018;379(19):1811-22.
69. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016;17(1):27-38.
70. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos M-V, Kaiser M, Hajek R, et al. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood cancer journal. 2019;9(3):23.
71. Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, Chng WJ, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2019;19(8):522-30.e1.
72. Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, Palumbo A, Rosiñol L, Nagler A, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with

optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). Leukemia. 2017;31(1):107-14.
73. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet (London, England). 2019;394(10214):2096-107.
74. Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. Blood. 2013;121(11):1968-75.
75. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10292):2361-71.
76. Mateos M-V, Blacklock H, Schjesvold F, Oriol A, Simpson D, George A, et al. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Haematology. 2019;6(9):e459-e69.
77. 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;123(12):1826-32.
78. San-Miguel J, 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.
79. Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Palumbo A, Belch A, et al. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Haematologica. 2015;100(2):e63-7.
80. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, et al. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(9):519-30.
81. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007;357(21):2133-42.
82. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357(21):2123-32.
83. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, 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 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2012;30(20):2475-82.
84. Terpos E, Gobbi M, Potamianou A, Lahaye M, Couturier C, Cavo M. Retreatment and prolonged therapy with subcutaneous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomized, controlled, phase III study. European journal of haematology. 2018;100(1):10-9.
85. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or

refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2019;20(6):781-94.
86. Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, Yagci M, Larocca A, Kanate AS, et al. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia & Lymphoma. 2020;61(8):1850-9.
87. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, 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;15(11):1195-206.
88. San-Miguel JF, Hungria VT, 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-e15.
89. Richardson PG, Schlossman RL, Roy AN, Panneerselvam A, Acharyya S, Sopala M, et al. Patient-reported outcomes of multiple myeloma patients treated with panobinostat after >=2 lines of therapy based on the international phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled PANORAMA-1 trial. British journal of haematology. 2018;181(5):628-36.
90. Laubach JP, Schjesvold F, Mariz M, Dimopoulos MA, Lech-Mar, a E, et al. Efficacy and safety of oral panobinostat plus subcutaneous bortezomib and oral dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma (PANORAMA 3): an open-label, randomised, phase 2 study. Lancet Oncology. 2021;22(1):142-54.
91. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;375(14):1319-31.
92. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. Leukemia. 2020.
93. Plesner T, Dimopoulos MA, Oriol A, San-Miguel J, Bahlis NJ, Rabin N, et al. Health-related quality of life in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: treatment with daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in the phase 3 POLLUX trial. British Journal of Haematology. 2021;194(1):132-9.
94. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10027):1551-60.
95. 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;374(17):1621-34.
96. Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, Qi J, Hajek R, Facon T, et al. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. Lancet Oncol. 2013;14(11):1129-40.
97. Ailawadhi S, Sexton R, Lentzsch S, Abidi MH, Voorhees PM, Cohen AD, et al. Low-dose versus High-dose Carfilzomib with Dexamethasone (S1304) in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. Clinical Cancer Research. 2020;26(15):3969-78.

98. Baz RC, Martin TG, 3rd, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. Blood. 2016;127(21):2561-8.
99. Dimopoulos M, Bringhen S, Anttila P, Capra M, Cavo M, Cole C, et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2021;137:1154-65.
100. Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, Miyamoto K, Maruyama D, Yamamoto K, et al. Bortezomib plus dexamethasone vs thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. Cancer science. 2018;109(5):1552-61.
101. Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, De La Rubia J, Garderet L, Laribi K, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. Blood. 2016;127(23):2833-40.
102. Kropff M, Vogel M, Bisping G, Schlag R, Weide R, Knauf W, et al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. Ann Hematol. 2017;96(11):1857-66.
103. Mikhael J, Richter J, Vij R, Cole C, Zonder J, Kaufman JL, et al. A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma. Leukemia. 2020;14:14.
104. Mina R, Belotti A, Petrucci MT, Zambello R, Capra A, Di Lullo G, et al. Bortezomib-dexamethasone as maintenance therapy or early retreatment at biochemical relapse versus observation in relapsed/refractory multiple myeloma patients: a randomized phase II study. Blood Cancer Journal. 2020;10(5):58.
105. Montefusco V, Corso A, Galli M, Ardoino I, Pezzatti S, Carniti C, et al. Bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone versus lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone in multiple myeloma patients at first relapse. British Journal of Haematology. 2020;188(6):907-17.
106. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. Lancet Oncol. 2011;12(5):431-40.
107. Orlowski RZ, Gercheva L, Williams C, Sutherland H, Robak T, Masszi T, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL-6 mAb) and bortezomib versus bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Am J Hematol. 2015;90(1):42-9.
108. Raje NS, Moreau P, Terpos E, Benboubker L, Grzasko N, Holstein SA, et al. Phase 2 study of tabalumab, a human anti-B-cell activating factor antibody, with bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma. British journal of haematology. 2017;176(5):783-95.
109. Sehgal K, Das R, Zhang L, Verma R, Deng Y, Kocoglu M, et al. Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets. Blood. 2015;125(26):4042-51.
110. Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. Systematic review of the economic evaluations of novel therapeutic agents in multiple myeloma: what is the reporting quality? J Clin Pharm Ther. 2016;41(2):189-97.
111. Asrar MM, Lad DP, Prinja S, Bansal D. A systematic review of economic evaluations of treatment regimens in multiple myeloma. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2020:1-11.
112. Seefat MR, Cucchi DGJ, Dirven S, Groen K, Zweegman S, Blommestein HM. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Novel Agents in the Treatment of Multiple Myeloma. Cancers (Basel). 2021;13(22).

113. Borg S, Nahi H, Hansson M, Lee D, Elvidge J, Persson U. Cost effectiveness of pomalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in Sweden. Acta Oncol. 2016;55(5):554-60.
114. Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. Eur J Health Econ. 2013;14(3):507-14.
115. Fragoulakis V, Kastritis E, Psaltopoulou T, Maniadakis N. Economic evaluation of therapies for patients suffering from relapsed-refractory multiple myeloma in Greece. Cancer Manag Res. 2013;5:37-48.
116. Möller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. J Med Econ. 2011;14(6):690-7.
117. Aceituno S, Gozalbo I, Appierto M, Lizán L. Cost-effectiveness of lenalidomide in combination with dexamethasone compared to bortezomib in combination with dexamethasone for the second-line treatment of multiple myeloma in Chile. Medwave. 2018;18(3):e7220.
118. Cai H, Zhang L, Li N, Zheng B, Liu M. Cost-effectiveness analysis on binary/triple therapy on the basis of ixazomib or bortezomib for refractory or relapsed multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2019;60(12):2951-9.
119. Pelligra CG, Parikh K, Guo S, Chandler C, Mouro J, Abouzaid S, et al. Cost-effectiveness of Pomalidomide, Carfilzomib, and Daratumumab for the Treatment of Patients with Heavily Pretreated Relapsed-refractory Multiple Myeloma in the United States. Clin Ther. 2017;39(10):1986-2005.e5.
120. Zhang TT, Wang S, Wan N, Zhang L, Zhang Z, Jiang J. Cost-effectiveness of Daratumumab-based Triplet Therapies in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clin Ther. 2018;40(7):1122-39.
121. Jakubowiak AJ, Campioni M, Benedict Á, Houisse I, Tichy E, Giannopoulou A, et al. Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective. J Med Econ. 2016;19(11):1061-74.
122. Jakubowiak AJ, Houisse I, Májer I, Benedict Á, Campioni M, Panjabi S, et al. Cost-effectiveness of carfilzomib plus dexamethasone compared with bortezomib plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the United States. Expert Rev Hematol. 2017;10(12):1107-19.
123. Campioni M, Agirrezabal I, Hajek R, Minarik J, Pour L, Spicka I, et al. Methodology and results of real-world cost-effectiveness of carfilzomib in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma using registry data. Eur J Health Econ. 2020;21(2):219-33.
124. Wong XY, Chng WJ, Aziz MIA, Ng K. Cost-effectiveness of daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2021:1-9.
125. Hornberger J, Rickert J, Dhawan R, Liwing J, Aschan J, Löthgren M. The cost-effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. Eur J Haematol. 2010;85(6):484-91.
126. Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, Synnott PG, Liu S, Russo ET, et al. Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(1):29-38.
127. TreeAge Pro. TreeAge Software. Williamstown, MA, USA: R1; 2021.
128. Helsedirektoratet. Økonomisk evaluering av helsetiltak – en veileder. In: finansiering Dho, editor. Oslo: Helsedirektoratet; 2012.
129. Woods B SE, Palmer S, Latimer N, Soares M. . NICE DSU Technical Support Document 19. Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. 2017.

130. Norwegian Ministry of Health and Care Services. Principles for priority setting in health care. Summary of a white paper on priority setting in the Norwegian health care sector. In: Services NMoHaC, editor. 2017.
131. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3rd ed. USA: Oxford University Press; 2005.
132. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011;11:139.
133. RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. Boston, MA, USA: RStudio; 2020.
134. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modellling for Health Economic Evaluation. 1st ed. USA: Oxford University Press; 2006.
135. Norwegian Medicine Agency. Legemiddelsøk [Webpage]. Norway: Norwegian Medicine Agency; 2022 [Available from: https://www.legemiddelsok.no/.
136. Felleskatalogen AS. Felleskatalogen [Nettside]. Norway: Legemiddelindustrien; 2022 [Available from: https://www.felleskatalogen.no/medisin/.
137. Norwegian Medicine Agency. Enhetskostnadsdatabase [Webpage]. Oslo, Norway: Norwegian Medicine Agency,; 2022 [updated 16.08.2022. Available from: https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase.
138. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter, (2003).
139. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol. 2016;43(6):676-81.
140. Marinac CR, Ghobrial IM, Birmann BM, Soiffer J, Rebbeck TR. Dissecting racial disparities in multiple myeloma. Blood Cancer J. 2020;10(2):19.
141. Wang S, Xu L, Feng J, Liu Y, Liu L, Wang J, et al. Prevalence and Incidence of Multiple Myeloma in Urban Area in China: A National Population-Based Analysis. Front Oncol. 2019;9:1513.
142. Tang CH, Liu HY, Hou HA, Qiu H, Huang KC, Siggins S, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan, a population based study. Cancer Epidemiol. 2018;55:136-41.
143. Afifah NN, Diantini A, Intania R, Abdulah R, Barliana MI. Genetic Polymorphisms and the Efficacy of Platinum-Based Chemotherapy: Review. Pharmgenomics Pers Med. 2020;13:427-44.
144. O'Donnell PH, Dolan ME. Cancer pharmacoethnicity: ethnic differences in susceptibility to the effects of chemotherapy. Clin Cancer Res. 2009;15(15):4806-14.
145. Phan VH, Moore MM, McLachlan AJ, Piquette-Miller M, Xu H, Clarke SJ. Ethnic differences in drug metabolism and toxicity from chemotherapy. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5(3):243-57.
146. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG. 10.10.3 Strategies for addressing heterogeneity. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 6.3 ed: Cochrane; 2022.
147. Hahn S. Understanding noninferiority trials. Korean J Pediatr. 2012;55(11):403-7.

Appendix 1

Glossary list

Abbreviation	Definition
AE	Adverse events
ASCT	Autologous stem cell transplant
Bev	Bevacizumab
CEAC	Cost Effectiveness Acceptability Curves
CEAF	Cost Effectiveness Acceptability Frontiers
CI	Confidence interval
CRAB	Hypercalcemia; Renal insufficiency; Anemia; and Bone lesions
Cy	Cyclophosphamide
D	Daratumumab
d	Dexamethasone (or another glucocorticoid)
Dox	Doxorubicin
E	Elotuzumab
EPOC	The Cochrane Effective Practice and Organisation of Care
F	Panobinostat (Farydak)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HR	Hazard ratio
HTA	Health Technology Assessment
I	Ixazomib
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratios
INHB	Incremental Net Health Benefit
INMB	Incremental Net Monetary Benefit
IRR	Incidence Rate Ratio
Is	Isatuximab
ITT	Intention-to-treat
K	Carfilzomib (Kyprolis)

Abbreviation	Definition
KI	Konfidensintervall
MD	Median Difference
MeSH	Medical Subject Heading
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
NA	Not Assessed
NMA	Network Meta-Analysis
NOK	Norwegian kroner
OS	Overall survival
P	Pomalidomide
Pem	Pembrolizumab
PFS	Progression-free survival
PICO	Population; Intervention; Comparator; Outcome
QALY	Quality-Adjusted Life-Years
QLQ-C30 (EORTC)	Quality of life questionnaire specifically for multiple myeloma, by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer
QoL	Quality of Life
R	Lenalidomide (Revlimide)
RCT	Randomised Controlled Trial
RoB	Risk of Bias
RR	Risk Ratio
RRMM	Relapsing, refractory multiple myeloma
S	Siltuximab
SAE	Severe Adverse Events
SMM	Smouldering Multiple Myeloma
T	Thalidomide
Tab	Tabalumab
V	Bortezomib (Velcade)
Ven	Venetoclax
Vor	Vorinostat

Appendix 2

Project plan

The project plan (protocol) was published in August 2021 (31), and is found here:

https://www.fhi.no/contentassets/420cc15517aa44af92bc057ed1ab522b/prosjektplan-for-behandling-av-myelomatose_id2019_072_.pdf

Appendix 3

Detailed search strategy

Search strategy from February-August 2020

Database: Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® <1946 to September 03, 2020>

Search Date: 07.09.2020

1 Clinical Trial, Phase III/ or exp Randomized Controlled Trial/ (515980)
2 (cross-over or crossover or ((double or single or triple) adj blind*) or (phase adj ("3" or "III")) or placebo or random*).tw,kw,kf. (1310409)
3 1 or 2 (1408374)
4 exp Multiple Myeloma/ (41318)
5 (myeloma* or Kahler disease).tw,kw,kf. (54703)
6 4 or 5 (61942)
7 Bortezomib/ (5694)
8 bortezomib.tw,kw,kf. (8199)
9 carfilzomib.tw,kw,kf. (950)
10 daratumumab.tw,kw,kf. (632)
11 elotuzumab.tw,kw,kf. (259)
12 isatuximab.tw,kw,kf. (65)
13 ixazomib.tw,kw,kf. (330)
14 Lenalidomide/ (2668)
15 lenalidomide.tw,kw,kf. (4307)
16 Panobinostat/ (513)
17 panobinostat.tw,kw,kf. (711)
18 Pomalidomide/ (0)
19 pomalidomid*.tw,kw,kf. (693)
20 Thalidomide/ (8932)
21 thalidomid*.tw,kw,kf. (8148)
22 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (21608)
23 3 and 6 and 22 (1033)
24 (exp Animals/ or exp Animal Experimentation/) not Humans/ (4731206)
25 (animal* or dog or dogs or "in vitro" or mouse or mice or rat or rats or rodent*).ti. (1863666)
26 24 or 25 (5212771)
27 23 not 26 (1026)
28 (202002* or 202003* or 202004* or 202005* or 202006* or 202007* or 202008*).dt. (850427)
29 27 and 28 (63)

Database: Embase <1974 to 2020 September 03>
Search Date: 07.09.2020

1 Phase 3 Clinical Trial/ or exp Randomized Controlled Trial/ or Crossover Procedure/ or Double-Blind Procedure/ or Single-Blind Procedure/ (711831)
2 (cross-over or crossover or ((double or single or triple) adj blind*) or (phase adj ("3" or "III")) or placebo or random*).tw,kw. (1781327)
3 1 or 2 (1891248)
4 Multiple Myeloma/ (76323)
5 (myeloma* or Kahler disease).tw,kw. (83278)
6 4 or 5 (98992)
7 Bortezomib/ (30750)
8 bortezomib.tw,kw. (18786)
9 Carfilzomib/ (4194)
10 carfilzomib.tw,kw. (2735)
11 Daratumumab/ (2487)
12 daratumumab.tw,kw. (1762)
13 Elotuzumab/ (1077)
14 elotuzumab.tw,kw. (619)
15 Isatuximab/ (314)
16 isatuximab.tw,kw. (153)
17 Ixazomib/ (1328)
18 ixazomib.tw,kw. (841)
19 Lenalidomide/ (19234)
20 lenalidomide.tw,kw. (12112)
21 Panobinostat/ (3806)
22 panobinostat.tw,kw. (1602)
23 Pomalidomide/ (3315)
24 pomalidomid*.tw,kw. (2101)
25 Thalidomide/ (27428)
26 thalidomid*.tw,kw. (13028)
27 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 (66213)
28 3 and 6 and 27 (3613)
29 (exp Animal/ or exp Animal Experiment/) not exp Human/ (4977847)
30 (animal* or dog or dogs or "in vitro" or mouse or mice or rat or rats or rodent*).ti. (2023123)
31 29 or 30 (5420566)
32 28 not 31 (3540)
33 (202002* or 202003* or 202004* or 202005* or 202006* or 202007* or 202008*).dc. (1274593)
34 32 and 33 (173)

Search strategy from August 2020 – March 2021

Database: Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® <1946 to March 12, 2021>

Search Date: 14.03.2021

1 Clinical Trial, Phase III/ or exp Randomized Controlled Trial/ (528869)
2 (cross-over or crossover or ((double or single or triple) adj blind*) or (phase adj ("3" or "III")) or placebo or random*).tw,kw,kf. (1362145)
3 1 or 2 (1461425)
4 exp Multiple Myeloma/ and (Relaps* or Refractory).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] (4797)
5 ((relaps* or refractory) adj3 (myeloma* or Kahler* disease)).tw,kf,kw. (3022)

6 4 or 5 (5471)
7 Bortezomib/ (5908)
8 bortezomib.tw,kw,kf. (8517)
9 carfilzomib.tw,kw,kf. (1045)
10 daratumumab.tw,kw,kf. (788)
11 elotuzumab.tw,kw,kf. (288)
12 isatuximab.tw,kw,kf. (87)
13 ixazomib.tw,kw,kf. (369)
14 Lenalidomide/ (2811)
15 lenalidomide.tw,kw,kf. (4530)
16 Panobinostat/ (528)
17 panobinostat.tw,kw,kf. (750)
18 Pomalidomide/ (0)
19 pomalidomid*.tw,kw,kf. (759)
20 Thalidomide/ (9087)
21 thalidomid*.tw,kw,kf. (8279)
22 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (22486)
23 3 and 6 and 22 (509)
24 (exp Animals/ or exp Animal Experimentation/) not Humans/ (4799583)
25 (animal* or dog or dogs or “in vitro” or mouse or mice or rat or rats or rodent*).ti. (1893870)
26 24 or 25 (5295514)
27 23 not 26 (507)
28 (2020083* or 202009* or 202010* or 202011* or 202012* or 202101* or 202102*).dt. (785905)
29 27 and 28 (22)

Database: Embase <1974 to 2021 March 12>
Search Date: 14.03.2021

1 Phase 3 Clinical Trial/ or exp Randomized Controlled Trial/ or Crossover Procedure/ or Double-Blind Procedure/ or Single-Blind Procedure/ (748472)
2 (cross-over or crossover or ((double or single or triple) adj blind*) or (phase adj (“3” or “III”)) or placebo or random*).tw,kw. (1866956)
3 1 or 2 (1979179)
4 exp Multiple Myeloma/ and (Relaps* or Refractory).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (15443)
5 ((relaps* or refractory) adj3 (myeloma* or Kahler* disease)).tw,kw. (6859)
6 4 or 5 (16033)
7 Bortezomib/ (32207)
8 bortezomib.tw,kw. (19713)
9 Carfilzomib/ (4642)
10 carfilzomib.tw,kw. (2991)
11 Daratumumab/ (3057)
12 daratumumab.tw,kw. (2186)
13 Elotuzumab/ (1186)
14 elotuzumab.tw,kw. (676)
15 Isatuximab/ (387)
16 isatuximab.tw,kw. (198)
17 Ixazomib/ (1508)
18 ixazomib.tw,kw. (951)
19 Lenalidomide/ (20351)
20 lenalidomide.tw,kw. (12796)
21 Panobinostat/ (4011)

22 panobinostat.tw,kw. (1691)
23 Pomalidomide/ (3635)
24 pomalidomid*.tw,kw. (2312)
25 Thalidomide/ (28149)
26 thalidomid*.tw,kw. (13408)
27 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 (69342)
28 3 and 6 and 27 (1874)
29 (exp Animal/ or exp Animal Experiment/) not exp Human/ (5079959)
30 (animal* or dog or dogs or "in vitro" or mouse or mice or rat or rats or rodent*).ti. (2066725)
31 29 or 30 (5536425)
32 28 not 31 (1841)
33 (2020083* or 202009* or 202010* or 202011* or 202012* or 202101* or 202102*).dc. (1351126)
34 32 and 33 (62)
35 limit 34 to embase status (26)

Search strategy for ongoing studies

Search date: June 2021
Search line: Multiple Myeloma AND (Relapse OR Refractory)

Update search for ongoing studies

Search period: June 2021 – May 2022
Search line: Multiple Myeloma AND (Relapse OR Refractory)
Search limitations in WHO ICTRP: None
Search limitations in Clinical Trials database: Under Recruitment, limited to Not yet recruiting, recruiting, enrolling by invitation, active not recruiting, unknown status. Under Study type: Interventional

Appendix 4

PRISMA NMA checklist

Modified PRISMA NMA checklist of items to include when reporting a systematic review involving a network meta-analysis

Section/Topic	Item #	Checklist Item	Where Reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review *incorporating a network meta-analysis (or related form of meta-analysis).*	*Not applicable to FHI HTAs*
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: **Background:** main objectives **Methods:** data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal; and *synthesis methods, such as network meta-analysis.* **Results:** number of studies and participants identified; summary estimates with corresponding confidence/credible intervals; *treatment rankings may also be discussed. Authors may choose to summarize pairwise comparisons against a chosen treatment included in their analyses for brevity.* **Discussion/Conclusions:** limitations; conclusions and implications of findings. **Other:** primary source of funding; systematic review registration number with registry name.	*Executive summary*
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known*, including mention of why a network meta-analysis has been conducted.*	*Introduction chapter*
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed, with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	*Clinical efficacy and safety chapter*
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists and if and where it can be accessed (e.g., Web address); and, if available, provide registration information, including registration number.	*Clinical efficacy and safety chapter*
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale. *Clearly describe eligible treatments included in the treatment network, and note whether any have been clustered or merged into the same node (with justification).*	*Clinical efficacy and safety chapter*

Section/Topic	Item #	Checklist Item	Where Reported
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	*Clinical efficacy and safety chapter*
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	*Method chapter and Appendix 3*
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	*Clinical efficacy and safety chapter*
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	*Clinical efficacy and safety chapter*
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	*Clinical efficacy and safety chapter*
Geometry of the network	**S1**	Describe methods used to explore the geometry of the treatment network under study and potential biases related to it. This should include how the evidence base has been graphically summarized for presentation, and what characteristics were compiled and used to describe the evidence base to readers.	*Clinical efficacy and safety chapter*
Risk of bias within individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	*Clinical efficacy and safety chapter*
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means). *Also describe the use of additional summary measures assessed, such as treatment rankings and surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) values, as well as modified approaches used to present summary findings from meta-analyses.*	*Clinical efficacy and safety chapter*
Planned methods of analysis	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies for each network meta-analysis. This should include, but not be limited to: • *Handling of multi-arm trials;* • *Selection of variance structure;* • *Selection of prior distributions in Bayesian analyses; and* • *Assessment of model fit.*	*Clinical efficacy and safety chapter*
Assessment of Inconsistency	**S2**	Describe the statistical methods used to evaluate the agreement of direct and indirect evidence in the treatment network(s) studied. Describe efforts taken to address its presence when found.	*Clinical efficacy and safety chapter*
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	*Clinical efficacy and safety chapter*
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses if done, indicating which were pre-specified. This may include, but not be limited to, the following: • Sensitivity or subgroup analyses; • Meta-regression analyses; • *Alternative formulations of the treatment network; and* • *Use of alternative prior distributions for Bayesian analyses (if applicable).*	*Clinical efficacy and safety chapter*
RESULTS†			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	*Results chapter*

Section/Topic	Item #	Checklist Item	Where Reported
Presentation of network structure	**S3**	Provide a network graph of the included studies to enable visualization of the geometry of the treatment network.	*Results chapter*
Summary of network geometry	**S4**	Provide a brief overview of characteristics of the treatment network. This may include commentary on the abundance of trials and randomized patients for the different interventions and pairwise comparisons in the network, gaps of evidence in the treatment network, and potential biases reflected by the network structure.	*Results chapter*
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	*Results chapter*
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment.	*Results chapter*
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: 1) simple summary data for each intervention group, and 2) effect estimates and confidence intervals. *Modified approaches may be needed to deal with information from larger networks.*	*Not done — we judge it excessive to present all raw data in the main report*
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence/credible intervals. *In larger networks, authors may focus on comparisons versus a particular comparator (e.g., placebo or standard care), with full findings presented in an appendix. League tables and forest plots may be considered to summarize pairwise comparisons.* If additional summary measures were explored (such as treatment rankings), these should also be presented.	*Results chapter*
Exploration for inconsistency	**S5**	Describe results from investigations of inconsistency. This may include such information as measures of model fit to compare consistency and inconsistency models, *P* values from statistical tests, or summary of inconsistency estimates from different parts of the treatment network.	*Results chapter*
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies for the evidence base being studied.	*Results chapter*
Results of additional analyses	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression analyses*, alternative network geometries studied, alternative choice of prior distributions for Bayesian analyses,* and so forth).	*Additional analyses not performed*
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings, including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy-makers).	*Discussion chapter*
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias). *Comment on the validity of the assumptions, such as transitivity and consistency. Comment on any concerns regarding network geometry (e.g., avoidance of certain comparisons).*	*Methods, Results, and Discussion chapters*
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	*Discussion chapter*
FUNDING			

Section/Topic	Item #	Checklist Item	Where Reported
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review. This should also include information regarding whether funding has been received from manufacturers of treatments in the network and/or whether some of the authors are content experts with professional conflicts of interest that could affect use of treatments in the network.	*No specific funding beyond salary cost from the NIPH budget*

PICOS = population, intervention, comparators, outcomes, study design.

** Text in italics indicates wording specific to reporting of network meta-analyses that has been added to guidance from the PRISMA statement.*

† Authors may wish to plan for use of appendices to present all relevant information in full detail for items in this section.

Appendix 5

Excluded studies

List of 29 references excluded through full text screening, with reason for exclusion.

Reference	Reason for exclusion
Bridoux, F., et al., Randomized Trial Comparing Double Versus Triple Bortezomib-Based Regimen in Patients With Multiple Myeloma and Acute Kidney Injury Due to Cast Nephropathy. Journal of Clinical Oncology, 2020. 38(23): p. 2647-2657.	Wrong population
Chanan-Khan, A.A., et al., Phase III randomised study of dexamethasone with or without oblimersen sodium for patients with advanced multiple myeloma. Leuk Lymphoma, 2009. 50(4): p. 559-65.	Wrong intervention
Chen, Z., J. Zhou, and H. Xu, Efficacy and Safety of Different Doses of Bortezomib Combined with Doxorubicin and Dexamethasone in the Treatment of Multiple Myeloma. Anti-Tumor Pharmacy, 2019. 9(4).	Language
Cohen, Y.C., et al., Daratumumab With Cetrelimab, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia, 2020. 21(1): p. 46-54.e4.	Not randomised
Dimopoulos, M., et al., Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. Journal of hematology & oncology, 2018. 11(1): p. 49.	ASPIRE study: have included other publications from the same study with longer follow-up
Dimopoulos, M.A., et al., Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet (London, England), 2019. 393(10168): p. 253-264.	Wrong population
Dimopoulos, M.A., et al., Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet. Oncology, 2017. 18(10): p. 1327-1337.	ENDEAVOR study: have included other publications from the same study with longer follow-up
Dimopoulos, M.A., et al., Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. British journal of haematology, 2017. 178(6): p. 896-905.	ELOQUENT-2 study: have included other publications from the same study with longer follow-up
Dimopoulos, M.A., et al., Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. Haematologica, 2018. 103(12): p. 2088-2096.	POLLUX study: have included other publications from the same study with longer follow-up

Dimopoulos, M.A., et al., Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. Cancer, 2018. 124(20): p. 4032-4043.	ELOQUENT-2 study: have included other publications from the same study with longer follow-up
Garderet, L., et al., Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. Blood, 2018. 132(24): p. 2555-2563.	Not randomized
Goldschmidt, H., et al., Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study. Leukemia & lymphoma, 2018. 59(6): p. 1364-1374.	Subgroup analysis
Gupta, N., et al., Dose and Schedule Selection of the Oral Proteasome Inhibitor Ixazomib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Clinical and Model-Based Analyses. Targeted oncology, 2017. 12(5): p. 643-654.	Wrong outcome
Isoda, A., et al., Intra-patient dose escalation of panobinostat in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma, 2018. 59(5): p. 1277-1278.	Wrong study design
Kropff, M., et al., Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. Haematologica, 2012. 97(5): p. 784-91.	Wrong intervention
Lonial, S., et al., Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med, 2015. 373(7): p. 621-31.	ELOQUENT-2 study: have included other publications from the same study with longer follow-up
Mateos, M.V., et al., Effect of prior treatments on selinexor, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma. Journal of hematology & oncology, 2021. 14(1): p. 59.	Subgroup analysis
Raab, M.S., et al., MOR202, a novel anti-CD38 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a first-in-human, multicentre, phase 1-2a trial. The Lancet Haematology, 2020. 7(5): p. e381-e394.	Wrong study design
Richardson, P., et al., A Phase III randomized, open-label study of isatuximab (SAR650984) plus pomalidomide and dexamethasone versus pom and dex in relapsed/refractory multiple myeloma. Haematologica - Volume 102, Issue 0, pp. 779 - published 2017-01-01	Conference abstract
San-Miguel, J.F., et al., Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone: impact of dose intensity and administration frequency on safety in the PANORAMA 1 trial. British journal of haematology, 2017. 179(1): p. 66-74.	Subgroup analysis
Shah, J., et al., Oprozomib, pomalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 2019. 19(9): p. 570.	Wrong study design
Soekojo, C.Y., et al., Pomalidomide and dexamethasone combination with additional cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma (AMN001)-a trial by the Asian Myeloma Network. Blood Cancer Journal, 2019. 9(10): p. 83.	Wrong study design
Spencer, A., et al., Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica, 2018. 103(12): p. 2079-2087.	CASTOR study: have included other publications from the same study with longer follow-up
Usmani, S.Z., et al., Greater treatment satisfaction in patients receiving daratumumab subcutaneous vs. intravenous for relapsed or refractory multiple myeloma: COLUMBA clinical trial results. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology, 2020. 27: p. 27.	Wrong outcome

Voorhees, P.M., et al., A phase I/II study of ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone for lenalidomide and proteasome inhibitor refractory multiple myeloma (Alliance A061202). American Journal of Hematology, 2021. 96(12): p. 1595-1603.	Not available data for the randomized phase 2 part of the study
Weisel, K., et al., Health-related quality of life of carfilzomib- and daratumumab-based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 2020. 29(1): p. 69-79.	Wrong study design
Weisel, K., et al., Phase 3 ELOQUENT-2 study: Extended 4-year follow-up of Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone vs lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. Oncology Research and Treatment - Volume 40, Issue 0, pp. 35 - published 2017-01-01	Conference abstract
Wolf, J.L., et al., Phase II trial of the pan-deacetylase inhibitor panobinostat as a single agent in advanced relapsed/refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma, 2012. 53(9): p. 1820-3.	Wrong study design
Yakoub-Agha, I., et al., Low-dose vs. high-dose thalidomide for advanced multiple myeloma: a prospective trial from the Intergroupe Francophone du Myélome. Eur J Haematol, 2012. 88(3): p. 249-59.	Wrong intervention

Appendix 6

Characteristics of included studies

Detailed list of all included 50 studies. Shaded rows indicate studies that could not be included in the statistical analysis.

Study	Intervention and comparator	Previous lines of treatments and refractoriness	Inclusion criteria related to previous treatment	Outcomes in the analysis
1703 ***Richardson 2015*** *(45)* NCT00742560 Phase 2, Open label Multicentre; International	**ERd, n=36** (E: 10 mg/kg i.v.; R: 25 mg p.o.; 40 p.o.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 55% Percent refractory to bortezomib: 28%	1-3 previous lines of treatment. Disease progression since, or refractory to the most recent previous treatment.	None; see *Appendix 7*
	ERd, n=37 (E: 20 mg/kg i.v.; R: 25 mg p.o.; 40 p.o.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 54% Number of people refractory to bortezomib: 19%		
AMBER ***White 2013*** *(46)* Phase 2; Blinded; Multicentre; North America	**BevV, n=49** (Bev: 15 mg/kg i.v.; V: 1,3 mg/m^2 i.v.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 53%	Disease progression after 1-3 previous lines of treatment	OS, SAE, PFS, Disc.
	PboV, n=53 (Pbo: i.v.; V: 1,3 mg/m^2 i.v.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 51%		
APEX ***Richardson 2005*** *(47),* ***Richardson 2007*** *(48),* ***Lee 2008*** *(49)*	**V, n=333** (V: 1,3 mg/m^2 i.v.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 60%	Disease progression after 1-3 previous lines of treatment	OS, SAE, Disc

Study	Intervention and comparator	Previous lines of treatments and refractoriness	Inclusion criteria related to previous treatment	Outcomes in the analysis
NCT00048230 Phase 3; Open label Multicentre; International	**d, n=336** (d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 65%		
APOLLO ***Dimopoulus 2021*** *(50),* ***Terpos 2022*** *(51)* NCT03180736 Phase 3; Open label Multicentre; Europe	**DPd, n=151** (D: 1800 mg s.c.; P: 4 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 89% Percent refractory to PI: 47% Percent refractory to lenalidomide: 79%	≥1 previous lines of treatment with both lenalidomide and a PI, had at least a partial response to one or more previous lines of therapy, and were refractory to lenalidomide if they had received only one previous line of treatment	PFS, Disc.
	Pd, n=153 (P: 4 ,g p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 88% Percent refractory to PI: 49% Percent refractory to lenalidomide: 80%		
ARROW ***Moreau 2018*** *(52),* ***Moreau 2019*** *(53)* NCT02412878 Phase 3; Open label Multicentre; International	**Kd, n=240** (K: 70 mg/m^2 i.v. 1/3w/cycle; d: 40 mg)	Percent with >2 previous lines of treatment: 52% Percent refractory to bortezomib: 46% Percent refractory to lenalidomide: 86%	2-3 previous lines of treatments. Refractory to most recent therapy, including bortezomib or ixazomib. Previous exposure to PI (except carfilzomib) and IMiD	None; see *Appendix 7*
	Kd, n=238 (K: 27 mg/m^2 i.v. 2/3w/cycle; d: 40 mg)	Percent with >2 previous lines of treatment: 47% Percent refractory to bortezomib: 38% Percent refractory to lenalidomide: 82%		
ASPIRE ***Stewart 2015*** *(30),* ***Siegel 2018*** *(54)* NCT01080391 Phase 3; Open label Multicentre; International	**KRd, n=396** (K: 27 mg/m^2 i.v.; R: 25 mg p.o.; d: 40 mg)	Percent with >1 previous lines of treatment: 53% Percent refractory to lenalidomide: 7%	1-3 previous lines of treatment	OS, QoL, SAE, PFS, Disc.
	Rd, n=396 (R: 25 mg p.o.; d: 40 mg)	Percent with >1 previous lines of treatment: 60% Percent refractory to lenalidomide: 7%		
BELLINI ***Kumar 2020*** *(55)* NCT02755597 Phase 3; Double-blind Multicentre; International	**VenVd, n=194** (Ven: 800 mg p.o.; V: 1,3 mg/m^2 s.c./i.v.; d: 20 mg)	Percent with >1 previous lines of treatment: 53% Percent refractory to lenalidomide: 20%	1-3 previous lines of treatment. Sensitive or naïve to PI	OS, SAE, PFS, Disc.
	PboVd, n=97 (Pbo: p.o.; V: 1,3 mg/m^2 s.c./i.v.; d: 20 mg)	Percent with >1 previous lines of treatment: 55% Percent refractory to lenalidomide: 28%		
BOSTON ***Grosecki 2020*** *(56)*	**SeVd, n=195** (S: 100 mg p.o.; V: 1,3 mg/m2 s.c.; d: 20 mg)	Percent with >1 previous lines of treatment: 49%		OS, SAE, PFS, Disc.

Study	Intervention and comparator	Previous lines of treatments and refractoriness	Inclusion criteria related to previous treatment	Outcomes in the analysis
NCT03110562 Phase 3; Open label Multicentre, International	**Vd, n=207** (V: 1,3 mg/m2 s.c.; d: 20 mg)	Percent with >1 previous line of treatment: 52%	1-3 previous lines of treatment. At least partial response to potential previous PI. Refractory to most recent treatment	
CANDOR ***Dimopoulos 2020*** *(57),* ***Siegel 2021*** *(59),* ***Usmani 2022*** *(58)* NCT03158688 Phase 3; Open label Multicentre; International	**DKd, n=312** (D: 16 mg/kg i.v.; K: 56 mg/m^2 i.v.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 54% Percent refractory to bortezomib: 28% Percent refractory to lenalidomide: 32%	1-3 previous lines of treatment. Partial response or better to ≥1 treatment. Relapsed after last treatment.	OS, QoL, SAE, PFS, Disc.
	Kd, n=154 (K: 56 mg/m^2 i.v.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 55% Percent refractory to bortezomib: 31% Percent refractory to lenalidomide: 36%		
CASTOR ***Mateos 2020*** *(40),* ***Hungria 2021*** *(61),* ***Palumbo 2016*** *(60)* NCT02136134 Phase 3; Open label Multicentre; International	**DVd** (D: 16 mg/kg i.v.; V: 1,3 mg/m^2 i.v.; d: 40 mg p.o./i.v.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 51% Percent refractory to lenalidomide: 24%	≥1 previous line of treatment. At least partial response to ≥1 previous treatment.	OS, SAE, PFS, Disc.
	Vd (V: 1,3 mg/m^2 i.v.; d: 40 mg p.o./i.v.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 54% Percent refractory to lenalidomide: 33%		
COLUMBA ***Mateos 2020*** *(62)* NCT03277105 Phase 3; Open label Multicentre; International	**D, n=263** (1800 mg s.c.)	Percent with >4 previous lines of treatment: 34%	≥3 previous lines of treatments, including a PI or an IMiD, or double refractory to both PI and IMiD. Response to ≥1 previous treatment regimen.	None; see *Appendix 7*
	D, n=259 (16 mg/kg i.v.)	Percent with >4 previous lines of treatment: 34%		
CREST ***Jagannath 2004*** *(63)* Phase 2; Open label Multicentre; USA	**Vd, n=28** (V: 1,0 mg/m^2 i.v.; d: 20 mg p.o.)	Median (range) number of previous lines of treatment: 3 (1-7)	Relapsed or refractory to front-line chemotherapy (first regimen in myeloma therapy).	None; see *Appendix 7*
	Vd, n=26 (V: 1,3 mg/m^2 i.v.; d: 20 mg p.o.)	Median (range) number of previous lines of treatment: 3 (1-7)		
DOXIL-MMY-3021 ***Orlowski 2007*** *(64),* ***Orlowski 2016*** *(65)* NCT00103506 Phase 3; Open label Multicentre; International	**V, n=322** (V: 1,3 mg/m^2 i,v.)	Percent with >2 previous lines of treatment: 66%	Progression after ≥1 previous line of treatment, or refractory to initial treatment. Bortezomib naïve.	OS, SAE, PFS, Disc.
	DoxV, n=324 (Dox: 30 mg/m^2 i,v.; V: 1,3 mg/m2 i.v.)	Percent with >2 previous lines of treatment: 66%		

Study	Intervention and comparator	Previous lines of treatments and refractoriness	Inclusion criteria related to previous treatment	Outcomes in the analysis
ELOQUENT-2 ***Cella 2018*** *(66),* ***Dimopoulos 2020*** *(67)* NCT01239797 Phase 3; Open label Multicentre; International	**ERd, n=321** (E: 10 mg/kg i.v.; R: 25 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 53% Percent refractory to bortezomib: 22%	1-3 previous lines of treatment. Refractory to most recent therapy.	OS, QoL, SAE, PFS, Disc.
	Rd, n=325 (R: 25 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 51% Percent refractory to bortezomib: 21%		
ELOQUENT-3 ***Dimopoulos 2018*** *(68)* NCT02654132 Phase 2; Open label Multicentre; International	**EPd, n=60** (E: 20 mg/kg i.v.; P: 4 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >3 previous lines of treatment: 40% Percent refractory to PI: 78% Percent refractory to lenalidomide: 90%	≥2 previous lines of treatments, including ≥2 consecutive cycles of lenalidomide and/or PI. Refractory to last treatment regime.	OS, SAE, PFS, Disc.
	Rd, n=57 (P: 4 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >3 previous lines of treatment: 37% Percent refractory to PI: 82% Percent refractory to lenalidomide: 84%		
ENDEAVOR ***Dimopoulos 2016*** *(69),* ***Ludwig 2019*** *(70),* ***Orlowski 2019*** *(71)* NCT01568866 Phase 3; Open label Multicentre; International	**Kd, n=464** (K: 56 mg/m^2 i.v.; d: 20 mg p.o./i.v.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 50%	1-3 previous lines of treatment. At least partial response to ≥1 previous treatment regime.	OS, QoL, SAE, PFS, Disc.
	Vd, n=465 (V: 1,3 mg/m^2 i.v./s.c.; d: 20 mg p.o./i.v.)	Percent with >1 previous lines of treatment: 50%		
FOCUS ***Hájek 2017*** *(72)* NCT01302392 Phase 3; Open label Multicentre; International	**K (± Cy), n=157** (K: 27 mg/m^2 i.v.)	Percent with >5 previous lines of treatment: 43% Percent refractory to bortezomib: 66% Percent refractory to lenalidomide:73%	≥3 previous lines of treatments, including bortezomib, alkylating agent, lenalidomide, thalidomide, corticosteroids, anthracycline. Refractory to the most recent therapy.	OS, SAE, PFS, Disc.
	cs (± Cy), n=158 (for d: 6 mg p.o./for p: 30 mg p.o.)	Percent with >5 previous lines of treatment: 42% Percent refractory to bortezomib: 68% Percent refractory to lenalidomide: 71%		
ICARIA-MM ***Attal 2019*** *(73)* NCT02990338	**Isd, n=154** (Is: 10 mg/kg i.v.; P: 4 mg p.o.; d: 40 mg p.o./i.v.)	Median (range) number of previous lines of treatment: 3 (2-4) Percent refractory to PI: 77% Percent refractory to lenalidomide: 94%	≥2 previous lines of treatments. No response to treatment with lenalidomide and/or a PI.	OS, QoL, SAE, PFS, Disc.

Study	Intervention and comparator	Previous lines of treatments and refractoriness	Inclusion criteria related to previous treatment	Outcomes in the analysis
Phase 3; Open label Multicentre; International	**Pd, n=153** (P: 4 mg p.o.; d: 20 mg p.o./i.v.)	Median (range) number of previous lines of treatment: 3 (2-4) Percent refractory to PI: 75% Percent refractory to lenalidomide: 92%		
IFM 2009-02 ***Leleu 2013*** *(74)* NCT01053949 Phase 2; Open label Multicentre; France	**Pd, n=43** (P: 4 mg p.o. 21/28; d: 40 mg p.o.)	Percent with >6 previous line of treatment: 28% Percent refractory to bortezomib: 79%% Percent refractory to lenalidomide: 84%	≥1 previous line of treatment. No response to last line of treatment with lenalidomide	None; see *Appendix 7*
	Pd, n=41 (P: 4 mg p.o. 28/28; d; 40 mg p.o.)	Percent with >6 previous line of treatment: 17% Percent refractory to bortezomib: 83% Percent refractory to lenalidomide: 95%		
IKEMA ***Moreau 2021*** *(75)* NCT03275285 Phase 3; Open label Multicentre, International	**IsKd, n=179** (Is: 10 mg/kg i.v.; K: 56 mg/m^2 i.v., d: 20 mg i.v./p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 56% Percent refractory to PI: 31% Percent refractory to lenalidomide: 32%	1-3 previous line of treatment. Not primary refractory	QoL, PFS, Disc.
	Kd, n=123 (K: 56 mg/m^2 i.v.; d: 20 mg i.v./p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 55% Percent refractory to PI: 36% Percent refractory to lenalidomide: 34%		
KEYNOTE-183 ***Mateos 2019 (76)*** NCT02576977 Phase 3; Open label Multicentre; International	**PemPd, n=125** (Pem: 200 mg i.v.; P: 4 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Median (range) number of previous lines of treatment: 3 (1-3) Percent refractory to lenalidomide: 86%	≥2 previous lines of treatments, including PIs or IMiDs. Failure of last line of therapy.	OS, SAE, PFS, Disc.
	Pd, n=124 (P: 4 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Median (range) number of previous lines of treatment: 3 (1-3) Percent refractory to lenalidomide: 86%		
LEPUS ***Lu 2021*** *(39)* NCT03234972 Phase 3; Open label Multicentre; China	**DVd, n=141** (D: 16 mg/kg i.v.; V: 1,3 mg/m^2 s.c.; d: 20 mg i.v./p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 71% Percent refractory to lenalidomide: 25%	≥1 previous line of treatment. At least partial response to ≥1 prior regimen.	OS, SAE, PFS, Disc.
	Vd, n=70 (V: 1,3 mg/m^2 i.v.; d: 20 mg i.v./p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 72% Percent refractory to lenalidomide: 30%		
MM-002 ***Richardson 2014*** *(77)* NCT00833833 Phase 2; Open label Multicentre; North America	**Pd, n=113** (P: 4 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >2 previous line of treatment: 95% Percent refractory to bortezomib: 71% Percent refractory to lenalidomide: 78%	≥2 previous lines of treatment, including ≥2 cycles of lenalidomide and ≥2 cycles of bortezomib, given separately or in combination.	OS, SAE, PFS, Disc.
	P, n=108 (P: 4 mg p.o.)	Percent with >2 previous line of treatment: 95% Percent refractory to bortezomib: 70% Percent refractory to lenalidomide: 80%		

Study	Intervention and comparator	Previous lines of treatments and refractoriness	Inclusion criteria related to previous treatment	Outcomes in the analysis
MM-003 ***San Miguel 2013*** *(78),* ***Song 2015*** *(79),* ***Weisel 2015*** *(80)* NCT01311687 Phase 3; Open label Multicentre; International	**Pd, n=302** (P: 4 mg p.o.; d: 40 mg p.o. QW)	Percent with >2 previous line of treatment: 94% Percent refractory to bortezomib: 79% Percent refractory to lenalidomide: 95%	≥2 previous consecutive cycles of bortezomib and lenalidomide, alone or in combination. Failed treatment with bortezomib and lenalidomide.	OS, SAE, PFS, Disc.
	d, n=153 (d: 40 mg p.o. 4/3w/cycle)	Percent with >2 previous line of treatment: 95% Percent refractory to bortezomib: 79% Percent refractory to lenalidomide: 92%		
MM-009 ***Weber 2007*** *(81)* NCT00056160 Phase 3; Double blind Multicentre; North America	**Rd, n=177** (R: 25 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 62%	≥1 previous line of treatment. Not resistant to dexamethasone	OS, SAE, Disc.
	Pbo + d, n=176 (Pbo: p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 62%		
MM-010 ***Dimopoulos 2007*** *(82)* NCT00424047 Phase 3; Double blind Multicentre; International	**Rd, n=176** (R: 25 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 68%	≥1 previous line of treatment. Not resistant to dexamethasone	OS, SAE
	Pbo + d, n=175 (P: 4 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 67%		
MMVAR/IFM 2005-04 ***Garderet 2012*** *(83)* Phase 3; Open label Multicentre; Europe	**VTd, n=135** (V: 1,3 mg/m^2 i,v.; T: 200 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 47%	≥1 autologous stem cell transplantation. First relapse or progression.	PFS, Disc.
	Td, n=134 (T: 200 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 47%		
MMY-3033 ***Terpos 2018*** *(84)* NCT01910987 Phase 3; Open label Multicentre; Europe	**Vd, n=53** (V: 1,3 mg/m^2 s.c. 1/4w/cycle; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 42%	At least partial response to previous treatment with bortezomib	None; see *Appendix 7*
	Vd, n=27 (V: 1,3 mg/m^2 s.c. 2/2w/cycle; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 44%		
The Nordic Myeloma Study	**Td, n=67** (T: 200 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Not reported	Refractory to melphalan	QoL, SAE

Study	Intervention and comparator	Previous lines of treatments and refractoriness	Inclusion criteria related to previous treatment	Outcomes in the analysis
Hjorth 2012 *(25)* NCT00602511 Phase 3; Open label Multicentre; Scandinavia	**Vd, n=64** (V: 1,3 mg/m^2 i,v.; d: 20 mg p.o.)	Not reported		
OPTIMISMM ***Richardson 2019*** *(85)* ***Weisel 2020*** *(86)* NCT01734928 Phase 3; Open label Multicentre; International	**PVd, n=281** (P: 4 mg p.o.; V: 1,3 mg/m^2 i,v./s.c.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 61% Percent refractory to bortezomib: 9% Percent refractory to lenalidomide: 71%	1-3 previous lines of treatment, including ≥2 cycles of lenalidomide treatment. Progressive disease during last treatment.	OS, SAE, PFS, Disc.
	Vd, n=278 (V: 1,3 mg/m^2 i,v./s.c.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 58% Percent refractory to bortezomib: 12% Percent refractory to lenalidomide: 69%		
PANORAMA-1 ***San Miguel 2014*** *(87),* ***San Miguel 2016*** *(88),* ***Richardson 2018*** *(89)* NCT01023308 Phase 3; Double blind Multicentre; International	**FVd, n=387** (F: 20 mg p.o.; V: 1,3 mg/m^2 i.v.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 49%	1-3 previous lines of treatment. Bortezomib-sensitive. Not primary refractory.	OS, QoL, SAE, PFS, Disc.
	PboVd, n=381 (Pbo: p.o.; V: 1,3 mg/m^2 i.v.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 48%		
PANORAMA-3 ***Laubach 2021*** *(90)* NCT02654990 Phase 2; Open label Multicentre; International	**FVd, n=82** (F: 20 mg p.o. 3/2w/cycle; V: 1,3 mg/m^2 s.c.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 59% Percent refractory to bortezomib: 1% Percent refractory to lenalidomide: 21%	1-4 previous lines of treatments, including an IMiD. Sensitive to bortezomib.	None; see *Appendix 7*
	FVd, n=83 (F: 20 mg p.o. 2/2w/cycle; V: 1,3 mg/m^2 s.c.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 62% Percent refractory to bortezomib: 0% Percent refractory to lenalidomide: 12%		
	FVd, n=83 (F: 10 mg p.o. 3/2w/cycle; V: 1,3 mg/m^2 s.c.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 62% Percent refractory to bortezomib: 0% Percent refractory to lenalidomide: 19%		
POLLUX ***Dimopoulos 2016*** *(91),* ***Bahlis 2020*** *(92),*	**DRd, n=286** (D: 16 mg/kg i.v.; R: 25 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 48% Percent refractory to PI: 20% Percent refractory to IMiD: 4%	≥1 previous line of treatment. Relapsed on/after last treatment	OS, SAE, PFS, Disc.

Study	Intervention and comparator	Previous lines of treatments and refractoriness	Inclusion criteria related to previous treatment	Outcomes in the analysis
Plesner 2021 *(93)* NCT02076009 Phase 3; Open label Multicentre; International	**Rd, n=283** (R: 25 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 48% Percent refractory to PI: 16% Percent refractory to IMiD: 4%		
SIRIUS ***Lonial 2016*** *(94)* NCT01985126 Phase 2; Open label Multicentre; International	**D + mp, n=106** (D: 16 mg/kg i.v. QW/Q2W/Q4W; mp: 20 mg p.o.)	Percent with >3 previous line of treatment: 82% Percent refractory to bortezomib: 90% Percent refractory to lenalidomide: 88%	≥3 previous lines of treatments, including PI and IMiD. Responded to ≥1 previous treatment. Received alkylating agent alone or in combination with other myeloma treatment. Double refractory to most recent PI and IMiD treatment	None; see *Appendix 7*
	D + mp, n=18 (D: 16 mg/kg i.v. Q4W; mp: 20 mg p.o.)	Percent with >3 previous line of treatment: 67% Percent refractory to bortezomib: 89% Percent refractory to lenalidomide: 89%		
The China Continuation Study ***Hou 2017*** *(37)* NCT01564537 Phase 3; Double blind Multicentre; China	**IRd, n=57** (I: 4 mg p.o.; R: 25 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 56%	1-3 previous lines of treatment. Sensitive to lenalidomide and PI.	OS, SAE, PFS, Disc.
	PboRd, n=58 (Pbo: p.o.; R: 25 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 55%		
TOURMALINE-MM1 ***Moreau 2016*** *(95),* ***Leleu 2018*** *(26),* ***Richardson 2021*** *(38)* NCT01564537 Phase 3; Double blind Multicentre, International	**IRd, n=360** (I: 4 mg p.o.; R: 25 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 38% Percent refractory to PI: 16% Percent refractory to IMiD: 21%	1-3 previous lines of treatment. Sensitive to lenalidomide and PI.	OS, QoL, SAE, PFS, Disc.
	PboRd, n=362 (Pbo: p.o.; R: 25 mg p.o.; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 40% Percent refractory to PI: 2% Percent refractory to IMiD: 25%		
VANTAGE-088 ***Dimopoulos 2013*** *(96)* NCT00773747 Phase 3; Double blind Multicentre; International	**VorV, n=317** (Vor: 400 mg p.o.; V: 1,3 mg/m2 i.v.)	Percent with >1 previous line of treatment: 55%	1-3 previous lines of treatment. Achieved a response on previous treatment. Progressive disease after most recent treatment. Sensitive to bortezomib.	OS, SAE, PFS, Disc.
	PboV, n=320 (Pbo: p.o.; V: 1,3 mg/m^2 i.v.)	Percent with >1 previous line of treatment: 60%		
Ailawadhi 2020 (97) NCT01903811	**Kd, n=64** (K: 27 mg/m^2 i.v.; d: 20 mg i.v.)	Percent with 4-6 previous line of treatment: 22% Percent refractory to bortezomib: 50%	1-6 previous lines of treatments. Carfilzomib-naïve	None; see *Appendix 7*

Study	Intervention and comparator	Previous lines of treatments and refractoriness	Inclusion criteria related to previous treatment	Outcomes in the analysis
Phase 2; Open label Multicentre; USA	**Kd, n=57** (K: 56 mg/m^2 i.v.; d: 20 mg i.v.)	Percent with 4-6 previous line of treatment: 26% Percent refractory to bortezomib: 49%		
Baz 2016 (98) NCT01432600 Phase 2; Open label Multicentre; USA	**Pd, n=36** (P: 4 mg p.o.; d: 40 mg)	Median (range) number of previous lines of treatment: 4 (2-12) Percent refractory to bortezomib: 78%	≥2 previous lines of treatments, including IMiD. Refractory to lenalidomide.	Disc.
	CyPd, n=34 (Cy: 400 mg p.o.; P: 4 mg p.o.; d: 40 mg)	Median (range) number of previous lines of treatment: 4 (2-9) Percent refractory to bortezomib: 71%		
Dimopoulus 2021 (99) NCT01084252 Phase 2; Open label Multicentre, International	**Is, n=109** (Is: 20 mg/kg i.v.)	Median (range) number of previous lines of treatment: 4 (2-10) Percent refractory to bortezomib: 65% Percent refractory to lenalidomide: 71%	≥3 previous lines of treatments, including a PI and an IMiD, or refractory to a PI and an IMiD. Achieved at least minimal response to a previous treatment.	OS, SAE, PFS, Disc.
	Is + d, n=55 (Is: 20 mg/kg i.v.; d: 40 mg i.v./p.o.)	Median (range) number of previous lines of treatment: 4 (2-10) Percent refractory to bortezomib: 67% Percent refractory to lenalidomide: 62%		
Iida 2016 (100) UMIN000003135 Phase 2; Open label Multicentre; Japan	**Vd, n=22** (V: 1,3 mg/m^2 i.v./s.c.; d: 20 mg p.o.)	Percent with ≥2 previous line of treatment: 22%	≥1 previous line of treatment. Treatment-naïve to bortezomib and thalidomide.	OS, SAE, PFS, Disc.
	Td, n=22 (T: 100-200 mg p.o.; d: 20 mg p.o.)	Percent with ≥2 previous line of treatment: 22%		
Jakubowiak 2016 (101) NCT01478048 Phase 2; Open label Multicentre; International	**EVd, n=77** (E: 10 mg/kg i.v.; V: 1,3 mg/m^2 i.v./s.c.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 35%	Progression after 1-3 previous lines of treatment.	OS, SAE, PFS, Disc.
	Vd, n=75 (V: 1,3 mg/m^2 i.v./s.c.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 32%		
Kropff 2017 (102) NCT00813150 Phase 3; Open label Multicentre; Germany	**Vd, n=46** (V: 1,3 mg/m^2 i.v.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 37%	1-3 previous lines of treatment. Primary refractory or relapsed disease.	OS, SAE, PFS, Disc.
	CyVd, n=47 (Cy: 50 mg p.o.; V: 1,3 mg/m^2 i.v.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 42%		
Mikhael 2020 (103) NCT01084252	**Is, n=23** (3 mg/kg, i.v. Q2W)	Median (range) number of previous lines of treatment: 5 (2-12) Percent refractory to bortezomib: 74% Percent refractory to lenalidomide: 83%	≥3 previous lines of treatments, including a PI and an IMiD. Received an alkylating	None; see *Appendix 7*

Study	Intervention and comparator	Previous lines of treatments and refractoriness	Inclusion criteria related to previous treatment	Outcomes in the analysis
Phase 2; Open label Multicentre; International	**Is, n=25** (10 mg/kg, i.v. Q2W/Q4W)	Median (range) number of previous lines of treatment: 5 (3-14) Percent refractory to bortezomib: 88% Percent refractory to lenalidomide: 80%	agent. At least minimal response to ≥1 previous line of treatment.	
	Is, n=24 (10 mg/kg, i.v. Q2W)	Median (range) number of previous lines of treatment: 6 (2-13) Percent refractory to bortezomib: 67% Percent refractory to lenalidomide: 83%		
	Is, n=25 (20 mg/kg, i.v. QW/Q2W)	Median (range) number of previous lines of treatment: 5 (2-10) Percent refractory to bortezomib: 68% Percent refractory to lenalidomide: 88%		
Mina 2020 (104) NCT01913730 Phase 2; Open label Multicentre; Italy	**Vd, n=15** (V: 1,3 mg/m^2 s.c. Q2W; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 100%	1-3 previous lines of treatment. Bortezomib-based treatment as the last line of therapy (≥4 cycles) without progression.	None; see *Appendix 7*
	Std.care, n=20	Percent with >1 previous line of treatment: 80%		
	Vd, n=23 (V: 1,3 mg/m^2 s.c. QW; d: 40 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 100%		
Montefusco 2020 (105) EUDRACT 2010-021557-40 Phase 3; Open label Multicentre; Italy	**CyVd, n=76** (Cy: 500 mg/m^2 i.v.; V: 1,3 mg/m2 s.c.; d: 20 mg p.o./i.v.)	Not reported	First symptomatic relapse.	PFS
	CyRd, n=79 (Cy: 500 mg/m^2 i.v.; R: 25 mg p.o.; d: 20 mg p.o./i.v.)	Not reported		
Moreau 2011 (106) NCT00722566 Phase 3; Open Label Multicentre; Europe	**Vd, n=148** (V: 1,3 mg/m^2 s.c.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 38%	1-3 previous lines of treatment. Progression since last treatment.	None; see *Appendix 7*
	Vd, n=74 (V: 1,3 mg/m^2 i.v.; d: 20 mg p.o.)	Percent with >1 previous line of treatment: 35%		
Orlowski 2015 (107) NCT00401843 Phase 2; Double blind Multicentre; International	**SV, n=142** (S: 6 mg/kg i.v.; V: 1,3 mg/m^2 i.v.)	Percent with >1 previous line of treatment: 51%	1-3 previous lines of treatment. Bortezomib-naïve.	OS, PFS, Disc.
	PboV, n=144 (Pbo: i.v.; V: 1,3 mg/m^2 i.v.)	Percent with >1 previous line of treatment: 47%		

Study	Intervention and comparator	Previous lines of treatments and refractoriness	Inclusion criteria related to previous treatment	Outcomes in the analysis
Raje 2017 (108) NCT01602224 Phase 2; Double blind Multicentre; International	**TabVd, n=74** (Tab: 100 mg. i.v.; V: 1,3 mg/m^2 s.c.; d: 20 mg p.o.)	Median (range) number of previous lines of treatment: 1 (1-3)	1-3 previous lines of treatment.	OS, SAE, PFS, Disc.
	TabVd, n=74 (Tab: 300 mg. i.v.; V: 1,3 mg/m^2 s.c.; d: 20 mg p.o.)	Median (range) number of previous lines of treatment: 1 (0-3)		
	PboVd, n=72 (Pbo: i.v.; V: 1,3 mg/m^2 s.c.; d: 20 mg p.o.)	Median (range) number of previous lines of treatment: 1 (1-3)		
Sehgal 2015 (109) NCT01319422 Phase 2; Open label USA	**Pd, n=19** (P: 2 mg. p.o. 28/28; d: 40 mg)	Median number of previous lines of treatment: 4 Percent refractory to lenalidomide: 100%	≥2 previous lines of treatments. Refractory to lenalidomide.	None; see *Appendix 7*
	Pd, n=20 (P: 4 mg. p.o. 21/28; d: 40 mg)	Median number of previous lines of treatment: 4 Percent refractory to lenalidomide: 100%		

Bev: bevacizumab; cs.: corticosteroids; Cy: cyclophosphamide; d: dexamethasone; D: daratumumab; Disc: discontinuations due to adverse events; Dox: doxorubicin; E: elotuzumab; F: panobinostat (Farydak); I: ixazomib; Is: isatuximab; i.v.: intravenous; K: carfilzomib (Kyprolis); mp: methylprednisolone; OS: overall survival; P: pomalidomide; p: prednisone; Pbo: placebo; Pem: pembrolizumab; PFS: progression-free survival; p.o.: per oral; R: lenalidomide (Revlimid); S: siltuximab; SAE: severe adverse events; s.c.: subcutaneous; Se: Selinexor; SR: systematic review; T: thalidomide; Tab: tabalumab; V: bortezomib (Velcade); Vor: vorinostat

Appendix 7

Included articles not used in the analysis

List of included articles that were omitted from the statistical analysis, with reasons for why.

Author – year – [ref] **Study name; study number**	**Study treatment**	**Reason for omission in the analysis**
Ailawadhi 2020 (97) NCT01903811	[K + d] vs [K + d] – different doses	The study compared different doses of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Hungria 2021 (61) *CASTOR;* NCT02136134	[DV + d] vs [V + d]	The study did not measure QoL on a scale that was compatible with the planned meta-analysis.
Jagannath 2004 (63) *CREST*	[V + d] vs [V + d] – different doses	The study compared different doses of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Laubach 2021 (90) *PANORAMA-3;* NCT02654990	[FV + d] vs [FV + d] vs [FV + d] – different doses	The study compared different doses of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Lee 2008 (49) *APEX;* NCT00048230	[V] vs [d]	The study did not measure QoL on a scale that was compatible with the planned meta-analysis.
Leleu 2013 (74) *IFM 2009-02;* NCT01053949	[P + d] vs [P + d] – different cycles	The study compared different regimens of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Leleu 2018 (26) *TOURMALINE-MM1;* NCT01564537	[IR + d] vs [Placebo + R + d]	Included for QoL, but could not be used in the analysis because required data were not available
Lonial 2016 (94) *SIRIUS;* NCT01985126	[D + mp] vs [D + mp] – different cycles	The study compared different regimens of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Ludwig 2019 (70) *ENDEAVOR;* NCT01568866	[K + d] vs [V + d]	Included for QoL, but could not be used in the analysis because required data were not available

Mateos 2020 (62) *COLUMBA;* NCT03277105	[D] vs [D] – different doses	The study compared different doses of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Mikhael 2020 (103) NCT01913730	[Is] vs [Is] vs [Is] vs [Is] – different doses	The study compared different doses of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Mina 2020 (104) NCT01913730	[V + d] vs [V + d] – different doses	The study compared different doses of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Moreau 2011 (106) NCT00722566	[V + d] vs [V + d] – different administration methods	The study compared different administration methods of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Moreau 2018 (52) ARROW; NCT02412878	[K + d] vs [K + d] – different doses	The study compared different doses of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Moreau 2019 (53) ARROW; NCT02412878	[K + d] vs [K + d] – different doses	The study compared different doses of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Plesner 2021 (93) *POLLUX;* NCT02076009	[DR + d] vs [R + d]	The study did not measure QoL on a scale that was compatible with the planned meta-analysis.
Richardson 2015 (45) *1703;* NCT00742560	[ER + d] vs [ER + d] – different doses	The study compared different doses of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Sehgal 2015 (109) NCT01319422	[P + d] vs [P + d] – different doses	The study compared different doses of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Song 2015 (79) *MM-003;* NCT01311687	[P + d] vs [d]	The study did not measure QoL on a scale that was compatible with the planned meta-analysis.
Terpos 2018 (84) *MMY-3033;* NCT01910987	[V + d] vs [V + d] – different cycles	The study compared different regimens of the same drug. Under our treatment definition (which does not distinguish between different posologies) this study reduces to a single arm trial without a comparison.
Terpos 2022 (51) *APOLLO;* NCT03180736	[DP + d] vs [P + d]	The study did not measure QoL on a scale that was compatible with the planned meta-analysis.
Weisel 2015 (80) *MM-003;* NCT01311687	[P + d] vs [d]	The study did not measure QoL on a scale that was compatible with the planned meta-analysis.
Weisel 2020 (86) *OPTIMISMM;* NCT01734928	[PV + d] vs [V + d]	The study did not measure QoL on a scale that was compatible with the planned meta-analysis.

Appendix 8

Ongoing studies

List of ongoing studies, listed by phase (phase 3, phase 2-3, phase 2, and phase 1-2).

Study ID/Study name Title	Studienavn	Status/ Estimated end	Treatments	Study design/ Enrollment (n)	Main outcome
NCT03110562/Bortezomib, Selinexor, and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma (BOSTON)	**BOSTON***	Active, not recruiting/ 2023	Arm 1: SeVd Arm 2: Vd	RCT phase 3 N=402	PFS
NCT02136134/Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	**CASTOR***	Active, not recruiting/ 2024	Arm 1: DVd Arm 2: Vd	RCT phase 3 N=500	PFS
NCT03277105/A Study of Subcutaneous Versus (vs.) Intravenous Administration of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	**COLUMBA***	Active, not recruiting/ 2023	Arm 1: D – i.v. Arm 2: D – s.c.	RCT phase 3 N=522	ORR, max trough concentration

Study ID/Study name Title	Studienavn	Status/ Estimated end	Treatments	Study design/ Enrollment (n)	Main outcome
NCT02990338/Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients (ICARIA-MM)	**ICARIA-MM***	Active, not recruiting/ 2022	Arm 1: IsPd Arm 2: Pd	RCT phase 3 N=307	PFS
NCT03275285/Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (IKEMA)	**IKEMA***	Active, not recruiting/ 2023	Arm 1: IsKd Arm 2: Kd	RCT phase 3 N=302	PFS
NCT02076009/A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	**POLLUX***	Active, not recruiting/ 2024	Arm 1: DRd Arm 2: Rd	RCT phase 3 N=570	PFS
NCT03562169/The Role of Ixazomib in Autologous Stem Cell Transplant in Relapsed Myeloma - Myeloma XII (ACCoRd)	ACCoRd	Recruiting/ 2027	Arm 1: conventional ASCT + ITd Arm 2: augmented ASCT + ITd	RCT phase 3 N=406	PFS
NCT03859427/A Study Comparing Once-weekly vs Twice-weekly Carfilzomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (ARROW2)	ARROW2	Recruiting/ 2023	Arm 1: KRd – QW Arm 2: KRd – BIW	RCT phase 3 N=460	OR
NCT04939142/A Study of Evaluating the Safety and Efficacy of ATG-010, Bortezomib, and Dexamethasone (SVd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (BENCH)	BENCH	Recruiting/ 2024	Arm 1: SeVd Arm 2: Vd	RCT phase 3 N=150	PFS

Study ID/Study name Title	Studienavn	Status/ Estimated end	Treatments	Study design/ Enrollment (n)	Main outcome
NCT04181827/A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-4)	CARTITUDE-4	Active, not recruiting/ 2026	Arm 1: Ciltacabtagene Autoleucel Arm 2: PVd or DPd	RCT phase 3 N=419	PFS
NCT03836014/Study Comparing Continuous Versus Fixed Duration Therapy With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma (CONFIRM)	CONFIRM	Recruiting/ 2025	Arm 1: DRd - fixed Arm 2: DRd - continuous	RCT phase 3 N=434	OS
NCT04162210/Study of Single Agent Belantamab Mafodotin Versus Pomalidomide Plus Low-dose Dexamethasone (Pom/Dex) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	DREAMM3	Recruiting/ 2025	Arm 1: Belantamab mafodotin Arm 2: Pd	RCT phase 3 N=380	PFS
NCT04246047/Evaluation of Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin, Bortezomib and Dexamethasone Versus Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 7)	DREAMM7	Active, not recruiting/ 2026	Arm 1: Belantamab mafodotin + Vd Arm 2: DVd	RCT phase 3 N=575	PFS
NCT04484623/Belantamab Mafodotin Plus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Versus Bortezomib Plus Pd in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 8)	DREAMM8	Recruiting/ 2028	Arm 1: Belantamab mafodotin + Pd Arm 2: PVd	RCT phase 3 N=450	PFS

Study ID/Study name Title	Studienavn	Status/ Estimated end	Treatments	Study design/ Enrollment (n)	Main outcome
NCT03180736/Comparison of Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone (EMN14)	EMN14	Active, not recruiting/ 2022	Arm 1: DPd Arm 2: Pd	RCT phase 3 N=304	PFS
NCT03651128/Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3)	KarMMa-3	Recruiting/ 2025	Arm 1: BB2121 Arm 2: Std treatment (DPd, DVd, IRd, Kd, or EPd)	RCT phase 3 N=381	PFS
NCT05020236/MagnetisMM-5: Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MAGNETISMM-5)	MAGNETISMM-5	Recruiting/ 2026	Arm 1: Elranatamab Arm 2: Elranatamab + D	RCT phase 3 N=476	Part 2: PFS
NCT05083169/A Study of Teclistamab in Combination With Daratumumab Subcutaneously (SC) (Tec-Dara) Versus Daratumumab SC, Pomalidomide, and Dexamethasone (DPd) or Daratumumab SC, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MajesTEC-3)	MajesTEC-3	Recruiting/ 2026	Arm 1: Teclistamab + D Arm 2: DPd or DVd	RCT phase 3 N=560	PFS
NCT03151811/A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen)-Dex or Pomalidomide-dex for RRMM Patients Refractory to Lenalidomide (OCEAN)	OCEAN	Active, not recruiting/ 2024	Arm 1: Melflufen + d Arm 2: Pd	RCT phase 3 N=495	PFS

Study ID/Study name Title	Studienavn	Status/ Estimated end	Treatments	Study design/ Enrollment (n)	Main outcome
NCT03952091/TJ202, Lenalidomide and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma		Active, not recruiting/ 2022	Arm 1: TJ202 + Rd Arm 2: Rd	RCT phase 3 N=291	PFS
NCT03539744/A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma		Recruiting/ 2024	Arm 1: Venetoclax + d Arm 2: Pd	RCT phase 3 N=244	PFS
NCT04975997/Open-label Study Comparing Iberdomide, Daratumumab and Dexamethasone (IberDd) Versus Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM)	EXCALIBER-RRMM	Not yet recruiting/ 2029	Arm 1: Iberdomide + Dd Arm 2: DVd	RCT phase 3 N=864	PFS
NCT03234972/A Study to Compare Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (DVd) vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Chinese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	**LEPUS***	Active, not recruiting/ 2022	Arm 1: DVd Arm 2: Vd	RCT phase 3 N=211	PFS
NCT05028348/A Study of Combination of Selinexor, Pomalidomide, and Dexamethasone (SPd) Versus Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone (EloPd) in Subject With Previously Treated Multiple Myeloma		Recruiting/ 2028	Arm 1: SePd Arm 2: EPd	RCT phase 3 N=280	PFS
NCT03143049/Pomalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone (PCD) Versus Pomalidomide-Dexamethasone (PD) in Relapse or Refractory Myeloma		Recruiting/ 2022	Arm 1: CyPd Arm 2: Pd	RCT phase 3 N=120	PFS
NCT05405166/SC Versus IV Isatuximab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in RRMM		Recruiting/ 2026	Arm 1: IsPd (s.c.) Arm 2: IsPd (i.v.)	RCT phase 3 N=534	ORR

Study ID/Study name Title	Studienavn	Status/ Estimated end	Treatments	Study design/ Enrollment (n)	Main outcome
NCT04513639/The Relapse From MRD Negativity as Indication for Treatment (REMNANT) Study	REMNANT	Recruiting/ 2031	Arm 1: DKd early treatment Arm 2: DKd standard treatment	RCT phase 2-3 N=176	PFS, OS
NCT02654990/Panobinostat/Bortezomib/Dexamethasone in Relapsed or Relapsed-and-refractory Multiple Myeloma (PANORAMA_3)	**PANORAMA-3***	Active, not recruiting/ 2024	Arm 1: FVd (F: 20 mg TIW) Arm 2: FVd (F: 20 mg BIW) Arm 3: FVd (F: 10 mg TIW)	RCT phase 2 N=249	ORR
NCT02406222/Pomalidomide in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (MUKseven)	MUKseven	Active, not recruiting/ 2023	Arm 1: CyPd Arm 2: Pd	RCT phase 2 N=124	PFS
NCT03697655/Pre-emptive Daratumumab Therapy of Minimal Residual Disease Reappearance or Biochemical Relapse in Multiple Myeloma (PREDATOR)	PREDATOR	Recruiting/ 2024	Arm 1: D Arm 2: Observation	RCT phase 2 N=274	Event-free survival
NCT04414475/A Study of Selinexor Plus Low-dose Dexamethasone in Participants With Penta-refractory Multiple Myeloma or Selinexor and Bortezomib Plus Low-dose Dexamethasone in Participants With Triple-class Refractory Multiple Myeloma		Recruiting/ 2023	Arm 1: SeVd Arm 2: Se (40 mg BIW) + d Arm 3: Se (80 mg BIW) + d Arm 4: Se (100 mg QW) + d	RCT phase 2 N=134	ORR
NCT01415882/Ixazomib Citrate in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib		Active, not recruiting/ 2023	Arm 1: CyId Arm 2: CyID Arm 3-5: Id various doses	RCT phase 2 N=108	Proportion confirmed responses
NCT01745588/Autologous Stem Cell Transplant With Pomalidomide (CC-4047®) Maintenance Versus Continuous Clarithromycin/ Pomalidomide / Dexamethasone Salvage Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma		Active, not recruiting/ 2023	Arm 1: Clarithromycin + Pd + ASCT Arm 2: Clarithromycin + Pd	RCT phase 2 N=23	ORR

Study ID/Study name Title	Studienavn	Status/ Estimated end	Treatments	Study design/ Enrollment (n)	Main outcome
NCT02765854/Ixazomib and Dexamethasone Versus Ixazomib, Dexamethasone and Lenalidomide, Randomized With NFKB2 Rearrangement		Recruiting/ 2022	Arm 1: IRd – mutated NFκB Arm 2: Id – mutated NFκB Arm 3: Id – unmutated NFκB	RCT phase 2 N=90	VGPR rate
NCT03215524/A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide (DCDP)		Active, not recruiting/ 2023	Arm 1: Cy + DPd Arm 2: Cy + Dd (+ P)	RCT phase 2 N=120	PFS
NCT01913730/Maintenance Therapy With Subcutaneous Bortezomib		Active, not recruiting/ 2021	Arm 1: Vd Arm 2: No prolonged therapy	RCT phase 2 N=63	Time to progression
NCT03336073/Carfilzomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Multiple Myeloma		Active, not recruiting/ 2022	Arm 1: CyKd Arm 2: Kd	RCT phase 2 N=199	PFS
NCT03184194/Nivolumab Combined With Daratumumab With or Without Low-dose Cyclophosphamide		Active, not recruiting/ 2023	Arm 1: Nivolumab + D Arm 2: Nivolumab + CyDd	RCT phase 2 N=62	ORR
NCT03411031/Elotuzumab Plus Lenalidomide (Elo/Rev) for Serologic Relapse/Progression While on Lenalidomide		Active, not recruiting/ 2023	Arm 1: ERd (R: 25 mg) Arm 2: ERd (R: 10 mg)	RCT phase 2 N=18	PFS
NCT05064358/Study to Investigate Alternative Dosing Regimens of Belantamab Mafodotin in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 14)	DREAMM 14	Recruiting/ 2024	Arm 1-5: belantamab mafodotin – various posologies	RCT phase 2 N=180	Incidence rate
NCT03525678/A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of GSK2857916 in Participants With Multiple Myeloma Who Have Failed Prior Treatment With an Anti-CD38 Antibody		Active, not recruiting/ 2023	Arm 1-3: belantamab mafodotin – various posologies, frozen liquid or lyophilized powder	RCT phase 2 N=221	ORR
NCT03871829/Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab		Recruiting/ 2026	Arm 1: DKd Arm 2: Kd	RCT phase 2 N=230	VGPR

Study ID/Study name Title	Studienavn	Status/ Estimated end	Treatments	Study design/ Enrollment (n)	Main outcome
NCT05346809/Isatuximab During Stem Cell Collection and Transplant in Patients With Multiple Myeloma and Lymphoma		Recruiting/ 2024	Arm 1: Std ASCT + isatuximab Arm 2: Std ASCT	RCT phase 2 N=39	Total lymphocyte count change
NCT04126200/Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5)	DREAMM5	Recruiting/ 2028	Arm 1-5: Belantamab mafodotin + other treatment (GSK3174998, feladilimab, nirogacestat, dorstalimab, isatuximab)	RCT phase ½ N=464	Phase 2: ORR
NCT02343042/Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients (STOMP)	STOMP	Recruiting/ 2022	Arm 1-11: Selinexor + another treatment (Pd, Vd, Rd, PVd, Dd, Kd, Rd, Id, EPd, Belantamab + d, DPd)	RCT phase ½ N=518	Duration of response, clinical benefit rate
NCT04643002/Isatuximab in Combination With Novel Agents in RRMM - Master Protocol	UMBRELLA	Recruiting/ 2026	Arm 1: IsPd Arm 2: SAR439459 + Is + d Arm 3: Belantamab mafodotin + Is + d	RCT phase ½ N=117	VGPR rate
NCT04973605/A Phase 1b/2 Study of BGB-11417in Monotherapy and in Various Combinations With Dexamethasone and Carfilzomib in Multiple Myeloma		Recruiting/ 2025	Part 1: BGB-11417 + Kd dose escalation Part 2: BGB-11417 + Kd various posologies	RCT phase ½ N=167	Phase 2: ORR, VGPR, CR
NCT03314181/A Study of Combination Therapy With Venetoclax, Daratumumab and Dexamethasone (With and Without Bortezomib) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma		Active, not recruiting/ 2025	Arm 1: Venetoclax + DVd Arm 2: DVd	RCT phase ½ N=156	ORR

Study ID/Study name Title	Studienavn	Status/ Estimated end	Treatments	Study design/ Enrollment (n)	Main outcome
NCT03194867/Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients		Active, not recruiting/ 2022	Arm 1: Cemiplimab + Is Arm 2: Cemiplimab + Is Arm 3: Is	RCT phase ½ N=109	ORR
NCT04150965/Immuno-Oncology Drugs Elotuzumab, Anti-LAG-3 and Anti-TIGIT		Recruiting/ 2024	Arm 1: EPd Arm 2: Anti LAG-3 + Pd Arm 3: Anti-TIGIT Arm 4: Anti-TIGIT + Pd	RCT phase ½ N=104	ORR, AE
NCT04892264/Belantamab Mafodotin, Lenalidomide, and Daratumumab for the Treatment of Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Multiple Myeloma		Recruiting/ 2026	Arm 1: Belantamab mafodotin + DR Arm 2: Belantamab mafodotin + DRd	RCT phase ½ N=12	CR rate
NCT02004275/Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma		Active, not recruiting/ 2021	Arm 1: IPd Arm 2: Pd	RCT phase ½ N=117	Phase 2: PFS
NCT05427812/Phase ½ Study of ISB 1442 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma		Not yet recruiting/ 2027	Phase 1: ISB 1442 – dose escalation Phase 2: ISB 1442 in RRMM and RRMM post T-cell directed therapy participants	RCT phase ½ N=121	Phase 2: ORR
NCT01592370/An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma		Active, not recruiting/ 2022	Arm 1: Nivolumab + daratumumab Arm 2: daratumumab	RCT phase ½ N=316	AE, toxicities

Study ID/Study name Title	Studienavn	Status/ Estimated end	Treatments	Study design/ Enrollment (n)	Main outcome
NCT02773030/A Study to Determine Dose, Safety, Tolerability, Drug Levels, and Efficacy of CC-220 Monotherapy, and in Combination With Other Treatments in Participants With Multiple Myeloma		Recruiting/ 2028	Arm 1: Iberdomide + dexamethasone Arm 2: Iberdomide	RCT phase ½ N=532	ORR

**Ongoing study that has results and is included in our report*

AE: adverse events, ASCT: autologous stem cell transplant, BIW: twice weekly, Cy: cyclophosphamide, CR: complete response, D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), NFκB: nuclear factor kappa B, LAG-3: lymphocyte-activation gene 3, ORR: overall respond rate, P: pomalidomide, PFS: progression-free survival, QW: once weekly, R: lenalidomide (Revlimid), RRMM: relapsed refractory multiple myeloma, s.c. subcutaneous, Se: selinexor, Std: standard, TIGIT: T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIW: three times weekly, V: bortezomib (Velcade), VGPR: very good partial response

Appendix 9

Detailed GRADE: overall survival

Direct estimates

Table with detailed assessment of certainty of evidence (GRADE) for direct estimates of overall survival.

Treatment A	Treatment B	Study name	Starting point for GRADE	Reasons for downgrading	GRADE assessment	
BevV	V	AMBER	High	Imprecision	Low	⊕⊕
CyV + d	V + d	Kropff 2017	High	Imprecision	Low	⊕⊕
DK + d	K + d	CANDOR	High	Imprecision	Low	⊕⊕
DoxV	V	DOXIL-MMY-3021	High	Study limitations, imprecision	Low	⊕⊕
DR + d	R + d	POLLUX	High	Imprecision	Moderate	⊕⊕⊕
DV + d	V + d	LEPUS	High	Study limitations, indirectness	Very low	⊕
DV + d	V + d	CASTOR	High	Imprecision	Low	⊕⊕
EP + d	P + d	ELOQUENT-3	High	Imprecision	Low	⊕⊕
ER + d	R + d	ELOQUENT-2	High	Imprecision	Moderate	⊕⊕⊕
EV + d	V + d	Jakubowiak 2016	High	Study limitations, imprecision	Very low	⊕

Treatment A	Treatment B	Study name	Starting point for GRADE	Reasons for downgrading	GRADE assessment	
FV + d	V + d	PANORAMA-1	High	Imprecision	Moderate	⊕⊕⊕
IR + d	R + d	China Contin. study	High	Indirectness	Very low	⊕
IR + d	R + d	TOURMALINE-MM1	High	Imprecision	Very low	⊕
Is	Is + d	Dimopoulos 2021	High	Study limitations, imprecision	Very low	⊕
IsP + d	P + d	ICARIA-MM	High	Study limitations, imprecision	Low	⊕⊕
K	cs (± Cy)	FOCUS	High	Imprecision	Low	⊕⊕
K + d	V + d	ENDEAVOR	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
KR + d	R + d	ASPIRE	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
P	P + d	MM-002	High	Imprecision	Low	⊕⊕
P + d	d	MM-003	High	Imprecision	Moderate	⊕⊕⊕
PemP + d	P + d	KEYNOTE-183	High	Imprecision	Low	⊕⊕
PV + d	V + d	OPTIMISMM	High	Imprecision	Low	⊕⊕
R + d	d	MM-009	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
R + d	d	MM-010	High	Imprecision	Moderate	⊕⊕⊕
SeV + d	V + d	BOSTON	High	Study limitations, imprecision	Very low	⊕
T + d	V + d	Iida 2018	High	Indirectness, imprecision	Very low	⊕
TabV + d 300 mg	V + d	Raje 2017	High	Study limitations, imprecision	Very low	⊕
TabV + d 100 mg	V + d	Raje 2017	High	Study limitations. imprecision	Very low	⊕
VeV + d	V + d	BELLINI	High	Imprecision	Moderate	⊕⊕⊕
VorV	V	VANTAGE-088	High	Imprecision	Low	⊕⊕

Bev: bevacizumab, Cy; cyclophosphamide, d: dexamethasone, D: daratumumab, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomide, Pem: pembrolizumab, R: lenalidomide (Revlimid), S: siltuximab, Se: selinexor, Tab: tabalumab, V: bortezomib, Ve: venetoclax, Vor: vorinostat.

The threshold of important effect was set at 0,8 and 1,25 and was used solely for the purpose as aid for assessing certainty of evidence.

NMA estimates – direct comparisons

Table with detailed assessment of certainty of evidence (GRADE) for NMA estimates from direct comparisons within the matrix (*Table 7*), for overall survival.

Treatment A	Treatment B	Study name	Network	Starting point for GRADE	Reasons for downgrading	GRADE assessment
R + d	DR + d	POLLUX	NW1	High	Imprecision	Low ⊕⊕
EP + d	P + d	ELOQUENT-3	NW1	High	Imprecision	Low ⊕⊕
R + d	ER + d	ELOQUENT-2	NW1	High	Imprecision	Low ⊕⊕
R + d	IR + d	China Contin., TOURMALINE	NW1	High	Inconsistency, indirectness, imprecision	Very low ⊕
IsP + d	P + d	ICARIA-MM	NW1	High	Study limitations, imprecision	Very low ⊕
R + d	KR + d	ASPIRE	NW1	High	Imprecision	Low ⊕⊕
DK + d	K + d	CANDOR	NW2	High	Imprecision	Low ⊕⊕
DV + d	V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	High	Study limitations, inconsistency, indirectness, imprecision	Very low ⊕
FV + d	V + d	PANORAMA-1	NW2	High	Imprecision	Low ⊕⊕
K + d	V + d	ENDEAVOR	NW2	High	Imprecision	Low ⊕⊕
PV + d	V + d	OPTIMISMM	NW2	High	Imprecision	Low ⊕⊕

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), NW: network, P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib
The threshold of important effect was set at 0,8 and 1,25 and was used solely for the purpose as aid for assessing certainty of evidence.

NMA estimates – indirect comparisons

Table with detailed assessment of certainty of evidence (GRADE) for NMA estimates from indirect comparisons within the matrix, for overall survival.

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
DoxV → DR + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	R + d → DR + d	POLLUX	NW1	Moderate		
DoxV → EP + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
	P + d → EP + d	ELOQUENT-3	NW1	Low		
DoxV → ER + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	R + d → ER + d	ELOQUENT-2	NW1	High		
DoxV → IR + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	R + d → IR + d	China Continuation Study, TOURMALINE-MM1	NW1	Very low		
DoxV → IsP + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
DoxV → KR + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	R + d → KR + d	ASPIRE	NW1	High		
DoxV → P + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
DoxV → R + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
DR + d → EP + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
	P + d → EP + d	ELOQUENT-3	NW1	Low		
DR + d → ER + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → ER + d	ELOQUENT-2	NW1	High		
DR + d → IR + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → IR + d	China Continuation Study, TOURMALINE-MM1	NW1	Very low		
DR + d → IsP + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
DR + d → P + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
EP + d → IR + d	EP + d → P + d	ELOQUENT-3	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	P + d → d	MM-003	NW1	High		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	R + d → IR + d	China Continuation Study, TOURMALINE-MM1	NW1	Very low		
EP + d → IsP + d	EP + d → P + d	ELOQUENT-3	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		
EP + d → R + d	EP + d → P + d	ELOQUENT-3	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	P + d → d	MM-003	NW1	High		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
ER + d → EP + d	ER + d → R + d	ELOQUENT-2	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
	P + d → EP + d	ELOQUENT-3	NW1	Low		
ER + d → IR + d	ER + d → R + d	ELOQUENT-2	NW1	High	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → IR + d	China Continuation Study, TOURMALINE-MM1	NW1	Very low		
ER + d → IsP + d	ER + d → R + d	ELOQUENT-2	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
ER + d → P + d	ER + d → R + d	ELOQUENT-2	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
IR + d → P + d	IR + d → R + d	China Continuation Study, TOURMALINE-MM1	NW1	Very low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
IsP + d → IR + d	IsP + d → P + d	ICARIA-MM	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	P + d → d	MM-003	NW1	High		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	R + d → IR + d	China Continuation Study, TOURMALINE-MM1	NW1	Very low		
IsP + d → R + d	IsP + d → P + d	ICARIA-MM	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	P + d → d	MM-003	NW1	High		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
KR + d → DR + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	High	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → DR + d	POLLUX	NW1	Moderate		
KR + d → EP + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
	P + d → EP + d	ELOQUENT-3	NW1	Low		
KR + d → ER + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	High	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → ER + d	ELOQUENT-2	NW1	High		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
KR + d →IR + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	High	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → IR + d	China Continuation Study, TOURMALINE-MM1	NW1	Very low		
KR + d → IsP + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		
KR + d → P + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d →	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	High		
R + d → P + d	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	d → P +	MM-003	NW1	High		
DK + d → FV + d	DK + d → K + d	CANDOR	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	K + d → V + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	V + d → FV + d	PANORAMA-1	NW2	Moderate		
DK + d → PV + d	DK + d → K + d	CANDOR	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	K + d → V + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	V + d → PV + d	OPTIMISMM	NW2	Low		
DV + d → DK + d	DV + d → V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Very low	Imprecision	Very low ⊕
	V + d → K + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	K + d → DK + d	CANDOR	NW1	Low		
DV + d → FV + d	DV + d → V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Very low	Imprecision	Very low ⊕
	V + d → FV + d	PANORAMA-1	NW2	Moderate		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
DV + d → PV + d	DV + d → V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Very low	Imprecision	Very low ⊕
	V + d → PV + d	OPTIMISMM	NW2	Low		
FV + d → PV + d	FV + d → V + d	PANORAMA-1	NW2	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	V + d → PV + d	OPTIMISMM	NW2	Low		
K + d → DV + d	K + d → V + d	ENDEAVOR	NW2	High	Imprecision	Very low ⊕
	V + d → DV + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Very low		
K + d → FV + d	K + d → V + d	ENDEAVOR	NW2	High	Imprecision	Very low ⊕
	V + d → FV + d	PANORAMA-1	NW2	Moderate		
K + d → PV + d	K + d → V + d	ENDEAVOR	NW2	High	Imprecision	Very low ⊕
	V + d → PV + d	OPTIMISMM	NW2	Low		
V + d → DK + d	V + d → K + d	ENDEAVOR	NW2	High	Imprecision	Very low ⊕
	K + d → DK + d	CANDOR	NW1	Low		

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), NW: network, P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib

The threshold of important effect was set at 0,8 and 1,25 and was used solely for the purpose as aid for assessing certainty of evidence.

Detailed GRADE: quality of life

NMA estimates – direct comparisons

Table with detailed assessment of certainty of evidence (GRADE) for NMA estimates from direct comparisons within the matrix (*Table 9*), for quality of life.

Treatment A	Treatment B	Study name	Network	Starting point for GRADE	Reasons for downgrading	GRADE assessment	
R + d	ER + d	ELOQUENT-2	NW2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
R + d	IR + d	TOURMALINE-MM1	NW2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
IsP + d	P + d	ICARIA-MM	NW3	High	Study limitations, imprecision	Low	⊕⊕
DK + d	K + d	CANDOR	NW1	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
IsK + d	K + d	IKEMA	NW1	High	Imprecision	Moderate	⊕⊕⊕
R + d	KR + d	ASPIRE	NW1	High	Imprecision	Moderate	⊕⊕⊕
FV + d	V + d	PANORAMA-1	NW1	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
K + d	V + d	ENDEAVOR	NW1	High	None	High	⊕⊕⊕⊕

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), NW: network, P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib

The threshold of important effect was set at an absolute score change of 8 and was used solely for the purpose as aid for assessing certainty of evidence.

NMA estimates – indirect comparisons

Table with detailed assessment of certainty of evidence (GRADE) for NMA estimates from indirect comparisons within the matrix (*Table 9*), for quality of life.

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
DK + d → FV + d	DK + d → K + d	CANDOR	NV1	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
	K + d → V + d	ENDEAVOR	NV1	High		
	V + d → FV + d	PANORAMA-1	NV1	High		
DK + d → IsK + d	DK + d → K + d	CANDOR	NV1	High	Imprecision	Low ⊕⊕
	K + d → IsK + d	IKEMA	NV1	Moderate		
ER + d → IR + d	ER + d → R + d	ELOQUENT-2	NV2	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
	R + d → IR + d	TOURMALINE-MM1	NV2	High		
IsK + d → FV + d	IsK + d → K + d	IKEMA	NV1	Moderate	Imprecision	Low ⊕⊕
	K + d → V + d	ENDEAVOR	NV1	High		
	V + d → FV + d	PANORAMA-1	NV1	High		
K + d → FV + d	K + d → V + d	ENDEAVOR	NV1	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
	V + d → FV + d	PANORAMA-1	NV1	High		
KR + d → ER + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NV2	Moderate	Imprecision	Low ⊕⊕
	R + d → ER + d	ELOQUENT-2	NV2	High		
KR + d → IR + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NV2	Moderate	Imprecision	Low ⊕⊕
	R + d → IR + d	TOURMALINE-MM1	NV2	High		
V + d → DK + d	V + d → K + d	ENDEAVOR	NV1	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
	K + d → DK + d	CANDOR	NV1	High		
V + d → IsK + d	V + d → K + d	ENDEAVOR	NV1	High	None	Moderate ⊕⊕⊕
	K + d → IsK + d	IKEMA	NV1	Moderate		

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), NW: network, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib (Velcade). The threshold of important effect was set at an absolute score change of 8 and was used solely for the purpose as aid for assessing certainty of evidence.

Detailed GRADE: severe adverse events

NMA estimates – direct comparisons

Table with detailed assessment of certainty of evidence (GRADE) for NMA estimates from direct comparisons within the matrix (*Table 11*), for severe adverse events.

Treatment A	Treatment B	Study name	Network	Starting point for GRADE	Reasons for downgrading	GRADE assessment
R + d	DR + d	POLLUX	NW1	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
EP + d	P + d	ELOQUENT-3	NW1	High	Imprecision	Low ⊕⊕
R + d	ER + d	ELOQUENT-2	NW1	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
R + d	IR + d	China Contin., TOURMALINE-MM1	NW1	High	Indirectness	Low ⊕⊕
IsP + d	P + d	ICARIA-MM	NW1	High	Study limitations, imprecision	Very low ⊕
R + d	KR + d	ASPIRE	NW1	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
DK + d	K + d	CANDOR	NW2	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
DV + d	V + d	LUPUS, CASTOR	NW2	High	Study limitations, indirectness	Low ⊕⊕
FV + d	V + d	PANORAMA-1	NW2	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
K + d	V + d	ENDEAVOR	NW2	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
PV + d	V + d	OPTIMISMM	NW2	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), NW: network, P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib
The threshold of important effect was set at 0,5 and 2 and was used solely for the purpose as an aid for assessing certainty of evidence.

NMA estimates – indirect comparisons

Table with detailed assessment of certainty of evidence (GRADE) for NMA estimates from indirect comparisons within the matrix (*Table 11*), for severe adverse events.

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
DoxV → DR + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	Moderate		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	R + d → DR + d	POLLUX	NW1	Moderate		
DoxV → EP + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	Moderate		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → EP + d	ELOQUENT-3	NW1	Low		
DoxV → ER + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	Moderate		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	R + d → ER + d	ELOQUENT-2	NW1	Moderate		
DoxV → IR + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	Moderate		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	R + d → IR + d	China Contin., TOURMALINE-MM1	NW1	Very low		
DoxV → IsP + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	Moderate		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		
DoxV → KR + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	Moderate		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	R + d → KR + d	ASPIRE	NW1	Moderate		
DoxV → P + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	Moderate		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
DoxV → R + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	Moderate		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
DR + d → EP + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → EP + d	ELOQUENT-3	NW1	Low		
DR + d → ER + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → ER + d	ELOQUENT-2	NW1	Moderate		
DR + d → IR + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → IR + d	China Contin. TOURMALINE-MM1	NW1	Very low		
DR + d → IsP + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
DR + d → P + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Intransitivity	Low ⊕⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
EP + d → IR + d	EP + d → P + d	ELOQUENT-3	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	P + d → d	MM-003	NW1	Moderate		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	R + d → IR + d	China Contin. TOURMALINE-MM1	NW1	Very low		
EP + d → IsP + d	EP + d → P + d	ELOQUENT-3	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		
EP + d → R + d	EP + d → P + d	ELOQUENT-3	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	P + d → d	MM-003	NW1	Moderate		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
ER + d → EP + d	ER + d → R + d	ELOQUENT-2	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → EP + d	ELOQUENT-3	NW1	Low		
ER + d → IR + d	ER + d → R + d	ELOQUENT-2	NW1	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → IR + d	China Contin. TOURMALINE	NW1	Very low		
ER + d → IsP + d	ER + d → R + d	ELOQUENT-2	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
ER + d → P + d	ER + d → R + d	ELOQUENT-2	NW1	Moderate	Intransitivity	Low ⊕⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
IR + d → P + d	IR + d → R + d	China Contin. TOURMALINE-MM1	NW1	Very low	Intransitivity	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
IsP + d → IR + d	IsP + d → P + d	ICARIA-MM	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	P + d → d	MM-003	NW1	Moderate		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	R + d → IR + d	China Contin. TOURMALINE	NW1	Very low		
IsP + d → R + d	IsP + d → P + d	ICARIA-MM	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	P + d → d	MM-003	NW1	Moderate		
	d → R + d	MM-009, MM-010	NW1	High		
KR + d → DR + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → DR + d	POLLUX	NW1	Moderate		
KR + d → EP + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → EP + d	ELOQUENT-3	NW1	Low		
KR + d → ER + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → ER + d	ELOQUENT-2	NW1	Moderate		
KR + d → IR + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	Moderate	Imprecision	Very low ⊕

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
	R + d → IR + d	China Contin. TOURMALINE-MM1	NW1	Very low		
KR + d → IsP + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		
KR + d → P + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	Moderate	Intransitivity	Low ⊕⊕
	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
R + d → P + d	R + d → d	MM-009, MM-010	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
DK + d → FV + d	DK + d → K + d	CANDOR	NW2	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	K + d → V + d	ENDEAVOR	NW2	Moderate		
	V + d → FV + d	PANORAMA-1	NW2	High		
DK + d → PV + d	DK + d → K + d	CANDOR	NW2	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	K + d → V + d	ENDEAVOR	NW2	Moderate		
	V + d → PV + d	OPTIMISMM	NW2	Moderate		
DV + d → DK + d	DV + d → V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V + d → K + d	ENDEAVOR	NW2	Moderate		
	K + d → DK + d	CANDOR	NW2	Moderate		
DV + d → FV + d	DV + d → V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V + d → FV + d	PANORAMA-1	NW2	High		
DV + d → PV + d	DV + d → V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Low	Imprecision	Very low ⊕

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
	V + d → PV + d	OPTIMISMM	NW2	Moderate		
FV + d → PV + d	FV + d → V + d	PANORAMA-1	NW2	High	Imprecision	Very low ⊕
	V + d → PV + d	OPTIMISMM	NW2	Moderate		
K + d → DV + d	K + d → V + d	ENDEAVOR	NW2	Moderate	None	Low ⊕⊕
	V + d → DV + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Low		
K + d → FV + d	K + d → V + d	ENDEAVOR	NW2	Moderate	Imprecision	Low ⊕⊕
	V + d → FV + d	PANORAMA-1	NW2	High		
K + d → PV + d	K + d → V + d	ENDEAVOR	NW2	Moderate	Imprecision	Low ⊕⊕
	V + d → PV + d	OPTIMISMM	NW2	Moderate		
V + d → DK + d	V + d → K + d	ENDEAVOR	NW2	Moderate	Imprecision	Low ⊕⊕
	K + d → DK + d	CANDOR	NW2	Moderate		

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), NW: network, P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib

The threshold of important effect was set at 0,5 and 2 and was used solely for the purpose as an aid for assessing certainty of evidence.

Detailed GRADE: progression-free survival

Direct estimates

Table with detailed assessment of certainty of evidence (GRADE) for direct estimates of progression-free survival.

Treatment A	Treatment B	Study name	Starting point for GRADE	Reasons for downgrading	GRADE assessment	
BevV	V	AMBER	High	Imprecision	Low	⊕⊕
CyV + d	V + d	Kropff 2017	High	Imprecision	Low	⊕⊕
CyV + d	CyR + d	Montefusco 2020	High	Imprecision	Low	⊕⊕
DK + d	K + d	CANDOR	High	None	High	⊕⊕⊕
DoxV	V	DOXIL-MMY-3021	High	Study limitations	Moderate	⊕⊕⊕
DP + d	P + d	APOLLO	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
DR + d	R + d	POLLUX	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
DV + d	V + d	CASTOR	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
DV + d	V + d	LEPUS	High	Study limitations, indirectness	Very low	⊕
ER + d	R + d	ELOQUENT-2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
EP + d	P + d	ELOQUENT-3	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
EV + d	V + d	Jakubowiak 2016	High	Study limitations, imprecision	Low	⊕⊕
FV + d	V + d	PANORAMA-1	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
IR + d	R + d	China Contin. study	High	Study limitations, indirectness	Very low	⊕
IR + d	R + d	TOURMALINE-MM1	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
Is	Is + d	Dimopoulos 2021	High	Imprecision	Low	⊕⊕
IsK + d	K + d	IKEMA	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
IsP + d	P + d	ICARIA-MM	High	Study limitations	Moderate	⊕⊕⊕
K	cs (± Cy)	FOCUS	High	Imprecision	Low	⊕⊕

Treatment A	Treatment B	Study name	Starting point for GRADE	Reasons for downgrading	GRADE assessment	
K + d	V + d	ENDEAVOR	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
KR + d	R + d	ASPIRE	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
P	P + d	MM-002	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
P + d	d	MM-003	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
PemP + d	P + d	KEYNOTE-183	High	Imprecision	Moderate	⊕⊕⊕
PV + d	V + d	OPTIMISMM	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
SeV + d	V + d	BOSTON	High	Study limitations	Moderate	⊕⊕⊕
TabV + d 300 mg	V + d	Raje 2017	High	Study limitations, imprecision	Very low	⊕
TabV + d 1 00 mg	V + d	Raje 2017	High	Study limitations, imprecision	Very low	⊕
T + d	V + d	Iida 2018	High	Indirectness, imprecision	Very low	⊕
VeV + d	V + d	BELLINI	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
VorV	V	VANTAGE-088	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
VT + d	T + d	MMVAR/IFM 2005-04	High	Study limitations	Moderate	⊕⊕⊕

Bev: bevacizumab, cs: corticosteroids, Cy; cyclophosphamide, d: dexamethasone, D: daratumumab, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomide, Pem: pembrolizumab, R: lenalidomide (Revlimid), Se: selinexor, T: thalidomide, Tab: tabalumab, V: bortezomib, Ve: venetoclax, Vor: vorinostat.
The threshold of important effect was set at 0,8 and 1,25 and was used solely for the purpose as an aid for assessing certainty of evidence.

NMA estimates – direct comparisons

Table with detailed assessment of certainty of evidence (GRADE) for NMA estimates from direct comparisons within the matrix (*Table 13*), for progression-free survival.

Treatment A	Treatment B	Study name	Network	Starting point for GRADE	Reasons for downgrading	GRADE assessment	
R + d	DR + d	POLLUX	NW1	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
R + d	ER + d	ELOQUENT-2	NW1	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
R + d	IR + d	China Contin. TOURMALINE	NW1	High	Indirectness	Low	⊕⊕
R + d	KR + d	ASPIRE	NW1	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
DK + d	K + d	CANDOR	NW2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
IsK + d	K + d	IKEMA	NW2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
DV + d	V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	High	Study limitations, indirectness	Low	⊕⊕
FV + d	V + d	PANORAMA-1	NW2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
K + d	V + d	ENDEAVOR	NW2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
PV + d	V + d	OPTIMISMM	NW2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
EP + d	P + d	ELOQUENT-3	NW2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
IsP + d	P + d	ICARIA-MM	NW3	High	Study limitations	Moderate	⊕⊕⊕

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), NW: network, P: pomalidomide; R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib
The threshold of important effect was set at 0,8 and 1,25 and was used solely for the purpose as an aid for assessing certainty of evidence.

NMA estimates – indirect comparisons

Table with detailed assessment of certainty of evidence (GRADE) for NMA estimates from indirect comparisons within the matrix (*Table 13*), for progression-free survival.

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
DR + d ⟶ ER + d	DR + d ⟶ R + d	POLLUX	NW1	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
	R + d ⟶ ER + d	ELOQUENT-2	NW1	High		
DR + d ⟶ IR + d	DR + d ⟶ R + d	POLLUX	NW1	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
	R + d ⟶ IR + d	China Contin. TOURMALINE-MM1	NW1	Low		
ER + d ⟶ IR + d	ER + d ⟶ R + d	ELOQUENT-2	NW1	High	Imprecision	Very low ⊕
	R + d ⟶ IR + d	China Contin. TOURMALINE-MM1	NW1	Low		
KR + d ⟶ DR + d	KR + d ⟶ R + d	ASPIRE	NW1	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
	R + d ⟶ DR + d	POLLUX	NW1	High		
KR + d ⟶ ER + d	KR + d ⟶ R + d	ASPIRE	NW1	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
	R + d ⟶ ER + d	ELOQUENT-2	NW1	High		
KR + d ⟶ IR + d	KR + d ⟶ R + d	ASPIRE	NW1	High	Imprecision	Very low ⊕
	R + d ⟶ IR + d	China Contin. TOURMALINE-MM1	NW1	Low		
DK + d ⟶ FV + d	DK + d ⟶ K + d	CANDOR	NW2	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
	K + d ⟶ V + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	V + d ⟶ FV + d	PANORAMA-1	NW2	High		
DK + d ⟶ IsK + d	DK + d ⟶ K + d	CANDOR	NW2	High	Imprecision	Low ⊕⊕
	K + d ⟶ IsK + d	IKEMA	NW2	High		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
DK + d ⟶ PV + d	DK + d ⟶ K + d	CANDOR	NW2	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
	K + d ⟶ V + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	V + d ⟶ PV + d	OPTIMISMM	NW2	High		
DV + d ⟶ DK + d	DV + d ⟶ V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V + d ⟶ K + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	K + d ⟶ DK + d	CANDOR	NW2	High		
DV + d ⟶ FV + d	DV + d ⟶ V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Low	None	Low ⊕⊕
	V + d ⟶ FV + d	PANORAMA-1	NW2	High		
DV + d ⟶ IsK + d	DV + d ⟶ V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Low	Imprecision	Very low ⊕
	V + d ⟶ K + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	K + d ⟶ IsK + d	IKEMA	NW2	High		
DV + d ⟶ PV + d	DV + d ⟶ V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Low	None	Low ⊕⊕
	V + d ⟶ PV + d	OPTIMISMM	NW2	High		
FV + d ⟶ PV + d	FV + d ⟶ V + d	PANORAMA-1	NW2	High	Imprecision	Low ⊕⊕
	V + d ⟶ PV + d	OPTIMISMM	NW2	High		
IsK + d ⟶ FV + d	IsK + d ⟶ K + d	IKEMA	NW2	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
	K + d ⟶ V + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	V + d ⟶ FV + d	PANORAMA-1	NW2	High		
IsK + d ⟶ PV + d	IsK + d ⟶ K + d	IKEMA	NW2	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
	K + d ⟶ V + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	V + d ⟶ PV + d	OPTIMISMM	NW2	High		
K + d ⟶ DV + d	K + d ⟶ V + d	ENDEAVOR	NW2	High	None	Low ⊕⊕
	V + d ⟶ DV + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Low		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
K + d ⟶ FV + d	K + d ⟶ V + d	ENDEAVOR	NW2	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
	V + d ⟶ FV + d	PANORAMA-1	NW2	High		
K + d ⟶ PV + d	K + d ⟶ V + d	ENDEAVOR	NW2	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
	V + d ⟶ PV + d	OPTIMISMM	NW2	High		
V + d ⟶ DK + d	V + d ⟶ K + d	ENDEAVOR	NW2	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
	K + d ⟶ DK + d	CANDOR	NW2	High		
EP + d ⟶ IsP + d	EP + d ⟶ P + d	ELOQUENT-3	NW3	High	Imprecision	Very low ⊕
	P + d ⟶ IsP + d	ICARIA-MM	NW3	Moderate		

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), NW: network, P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib

The threshold of important effect was set at 0,8 and 1,25 and was used solely for the purpose as an aid for assessing certainty of evidence.

Detailed GRADE: discontinuation due to adverse events

NMA estimates – direct comparisons

Table with detailed assessment of certainty of evidence (GRADE) for NMA estimates from direct comparisons within the matrix (*Table 15*), for discontinuation due to adverse events.

Treatment A	Treatment B	Study name	Network	Starting point for GRADE	Reasons for downgrading	GRADE assessment	
R + d	DR + d	POLLUX	NW1	High	Imprecision	Low	⊕⊕
EP + d	P + d	ELOQUENT-3	NW1	High	Imprecision	Low	⊕⊕
R + d	ER + d	ELOQUENT-2	NW1	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
R + d	IR + d	China Contin, TOURMALINE	NW1	High	Indirectness	Low	⊕⊕
IsP + d	P + d	ICARIA-MM	NW1	High	Study limitations, imprecision	Low	⊕⊕
R + d	KR + d	ASPIRE	NW1	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
DK + d	K + d	CANDOR	NW2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
IsK + d	K + d	IKEMA	NW2	High	Imprecision	Moderate	⊕⊕⊕
DV + d	V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	High	Study limitations, indirectness, imprecision	Very low	⊕
FV + d	V + d	PANORAMA-1	NW2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
K + d	V + d	ENDEAVOR	NW2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕
PV + d	V + d	OPTIMISMM	NW2	High	None	High	⊕⊕⊕⊕

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), NW: network, P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib
The threshold of important effect was set at 0,5 and 2 and was used solely for the purpose as an aid for assessing certainty of evidence.

NMA estimates – indirect comparisons

Table with detailed assessment of certainty of evidence (GRADE) for NMA estimates from direct comparisons within the matrix (*Table 15*), for discontinuation due to adverse events.

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
DoxV → DR + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → R + d	MM-009	NW1	High		
	R + d → DR + d	POLLUX	NW1	Moderate		
DoxV → EP + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Moderate	Intransitvity, imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → EP + d	ELOQUENT-3	NW1	Low		
DoxV → ER + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Moderate	Imprecision	Low ⊕⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → R + d	MM-009	NW1	High		
	R + d → ER + d	ELOQUENT-2	NW1	High		
DoxV → IR + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → R + d	MM-009	NW1	High		
	R + d → IR + d	China Contin., TOURMALINE-MM1	NW1	Low		
DoxV → IsP + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	V → d	APEX	NW1	High		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		
DoxV → KR + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Moderate	Imprecision	Low ⊕⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → R + d	MM-009	NW1	High		
	R + d → KR + d	ASPIRE	NW1	High		
DoxV → P + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Moderate	Intransitivity	Low ⊕⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
DoxV → R + d	DoxV → V	DOXIL-MMY-3021	NW1	Moderate	Imprecision	Low ⊕⊕
	V → d	APEX	NW1	High		
	d → R + d	MM-009	NW1	High		
DR + d → EP + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Intransitivity	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → EP + d	ELOQUENT-3	NW1	Low		
DR + d → ER + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → ER + d	ELOQUENT-2	NW1	High		
DR + d → IR + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → IR + d	China Contin., TOURMALINE-MM1	NW1	Low		
DR + d → IsP + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009	NW1	High		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		
DR + d → P + d	DR + d → R + d	POLLUX	NW1	Moderate	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
EP + d → IR + d	EP + d → P + d	ELOQUENT-3	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	P + d → d	MM-003	NW1	Moderate		
	d → R + d	MM-009	NW1	High		
	R + d → IR + d	China Contin., TOURMALINE-MM1	NW1	Low		
EP + d → IsP + d	EP + d → P + d	ELOQUENT-3	NW1	Low	Imprecision	Very low ⊕
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		
EP + d → R + d	EP + d → P + d	ELOQUENT-3	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	P + d → d	MM-003	NW1	Moderate		
	d → R + d	MM-009	NW1	High		
ER + d → EP + d	ER + d → R + d	ELOQUENT-2	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → EP + d	ELOQUENT-3	NW1	Low		
ER + d → IR + d	ER + d → R + d	ELOQUENT-2	NW1	High	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → IR + d	China Contin., TOURMALINE-MM1	NW1	Low		
ER + d → IsP + d	ER + d → R + d	ELOQUENT-2	NW1	High		Very low ⊕

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
	R + d ⟶ d	MM-009	NW1	High	Intransitivity, imprecision	
	d ⟶ P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d ⟶ IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		
ER + d ⟶ P + d	ER + d ⟶ R + d	ELOQUENT-2	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d ⟶ d	MM-009	NW1	High		
	d ⟶ P + d	MM-003	NW1	Moderate		
IR + d ⟶ P + d	IR + d ⟶ R + d	China Contin., TOURMALINE-MM1	NW1	Low	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d ⟶ d	MM-009	NW1	High		
	d ⟶ P + d	MM-003	NW1	Moderate		
IsP + d ⟶ IR + d	IsP + d ⟶ P + d	ICARIA-MM	NW1	Low	Intransitivity	Very low ⊕
	P + d ⟶ d	MM-003	NW1	Moderate		
	d ⟶ R + d	MM-009	NW1	High		
	R + d ⟶ IR + d	China Contin., TOURMALINE-MM1	NW1	Low		
IsP + d ⟶ R + d	IsP + d ⟶ P + d	ICARIA-MM	NW1	Low	Intransitivity	Very low ⊕
	P + d ⟶ d	MM-003	NW1	Moderate		
	d ⟶ R + d	MM-009	NW1	High		
KR + d ⟶ DR + d	KR + d ⟶ R + d	ASPIRE	NW1	High	Imprecision	Very low ⊕
	R + d ⟶ DR + d	POLLUX	NW1	Moderate		
KR + d ⟶ EP + d	KR + d ⟶ R + d	ASPIRE	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d ⟶ d	MM-009	NW1	High		
	d ⟶ P + d	MM-003	NW1	Moderate		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
	P + d → EP + d	ELOQUENT-3	NW1	Low		
KR + d → ER + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
	R + d → ER + d	ELOQUENT-2	NW1	High		
KR + d → IR + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	High	Imprecision	Very low ⊕
	R + d → IR + d	China Contin., TOURMALINE-MM1	NW1	Low		
KR + d → IsP + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
	P + d → IsP + d	ICARIA-MM	NW1	Low		
KR + d → P + d	KR + d → R + d	ASPIRE	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	R + d → d	MM-009	NW1	High		
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
R + d → P + d	R + d → d	MM-009	NW1	High	Intransitivity, imprecision	Very low ⊕
	d → P + d	MM-003	NW1	Moderate		
DK + d → FV + d	DK + d → K + d	CANDOR	NW2	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
	K + d → V + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	V + d → FV + d	PANORAMA-1	NW2	High		
DK + d → IsK + d	DK + d → K + d	CANDOR	NW2	High	Imprecision	Very low ⊕
	K + d → IsK + d	IKEMA	NW2	Low		
DK + d → PV + d	DK + d → K + d	CANDOR	NW2	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
	K + d → V + d	ENDEAVOR	NW2	High		

Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
	V + d ⟶ PV + d	OPTIMISMM	NW2	High		
DV + d ⟶ DK + d	DV + d ⟶ V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Very low	Imprecision	Very low ⊕
	V + d ⟶ K + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	K + d ⟶ DK + d	CANDOR	NW2	High		
DV + d ⟶ FV + d	DV + d ⟶ V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Very low	Imprecision	Very low ⊕
	V + d ⟶ FV + d	PANORAMA-1	NW2	High		
DV + d ⟶ IsK + d	DV + d ⟶ V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Very low	Imprecision	Very low ⊕
	V + d ⟶ K + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	K + d ⟶ IsK + d	IKEMA	NW2	Low		
DV + d ⟶ PV + d	DV + d ⟶ V + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Very low	Imprecision	Very low ⊕
	V + d ⟶ PV + d	OPTIMISMM	NW2	High		
FV + d ⟶ PV + d	FV + d ⟶ V + d	PANORAMA-1	NW2	High	None	High ⊕⊕⊕⊕
	V + d ⟶ PV + d	OPTIMISMM	NW2	High		
IsK + d ⟶ FV + d	IsK + d ⟶ K + d	IKEMA	NW2	Low	None	Low ⊕⊕
	K + d ⟶ V + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	V + d ⟶ FV + d	PANORAMA-1	NW2	High		
IsK + d ⟶ PV + d	IsK + d ⟶ K + d	IKEMA	NW2	Low	Imprecision	Very low ⊕
	K + d ⟶ V + d	ENDEAVOR	NW2	High		
	V + d ⟶ PV + d	OPTIMISMM	NW2	High		
K + d ⟶ DV + d	K + d ⟶ V + d	ENDEAVOR	NW2	High	Imprecision	Very low ⊕
	V + d ⟶ DV + d	LEPUS, CASTOR	NW2	Very low		
K + d ⟶ FV + d	K + d ⟶ V + d	ENDEAVOR	NW2	High	None	High ⊕⊕⊕⊕

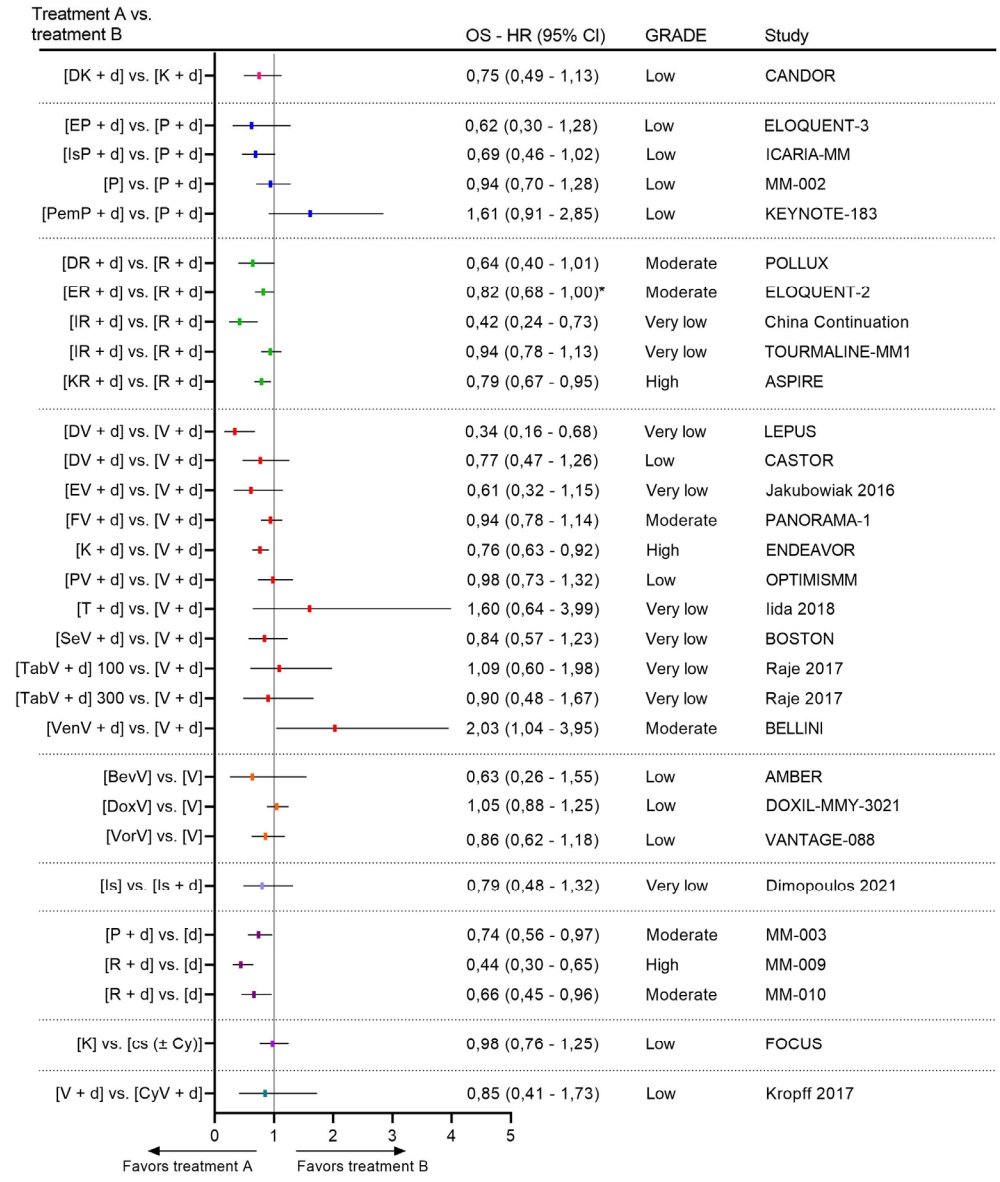
Indirect comparison (treatment A → treatment B)	Included direct treatments (treatment A → treatment B)	Study	Network	Direct GRADE assessment	Reasons for downgrading indirect comparison	Indirect GRADE assessment
	V + d ⟶ FV + d	PANORAMA-1	NW2	High		
K + d ⟶ PV + d	K + d ⟶ V + d	ENDEAVOR	NW2	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
	V + d ⟶ PV + d	OPTIMISMM	NW2	High		
V + d ⟶ DK + d	V + d ⟶ K + d	ENDEAVOR	NW2	High	Imprecision	Moderate ⊕⊕⊕
	K + d ⟶ DK + d	CANDOR	NW2	High		
V + d ⟶ IsK + d	V + d ⟶ K + d	ENDEAVOR	NW2	High	Imprecision	Very low ⊕
	K + d ⟶ IsK + d	IKEMA	NW2	Low		

D: daratumumab, d: dexamethasone, Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), NW: network, P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), V: bortezomib

The threshold of important effect was set at 0,5 and 2 and was used solely for the purpose as an aid for assessing certainty of evidence.

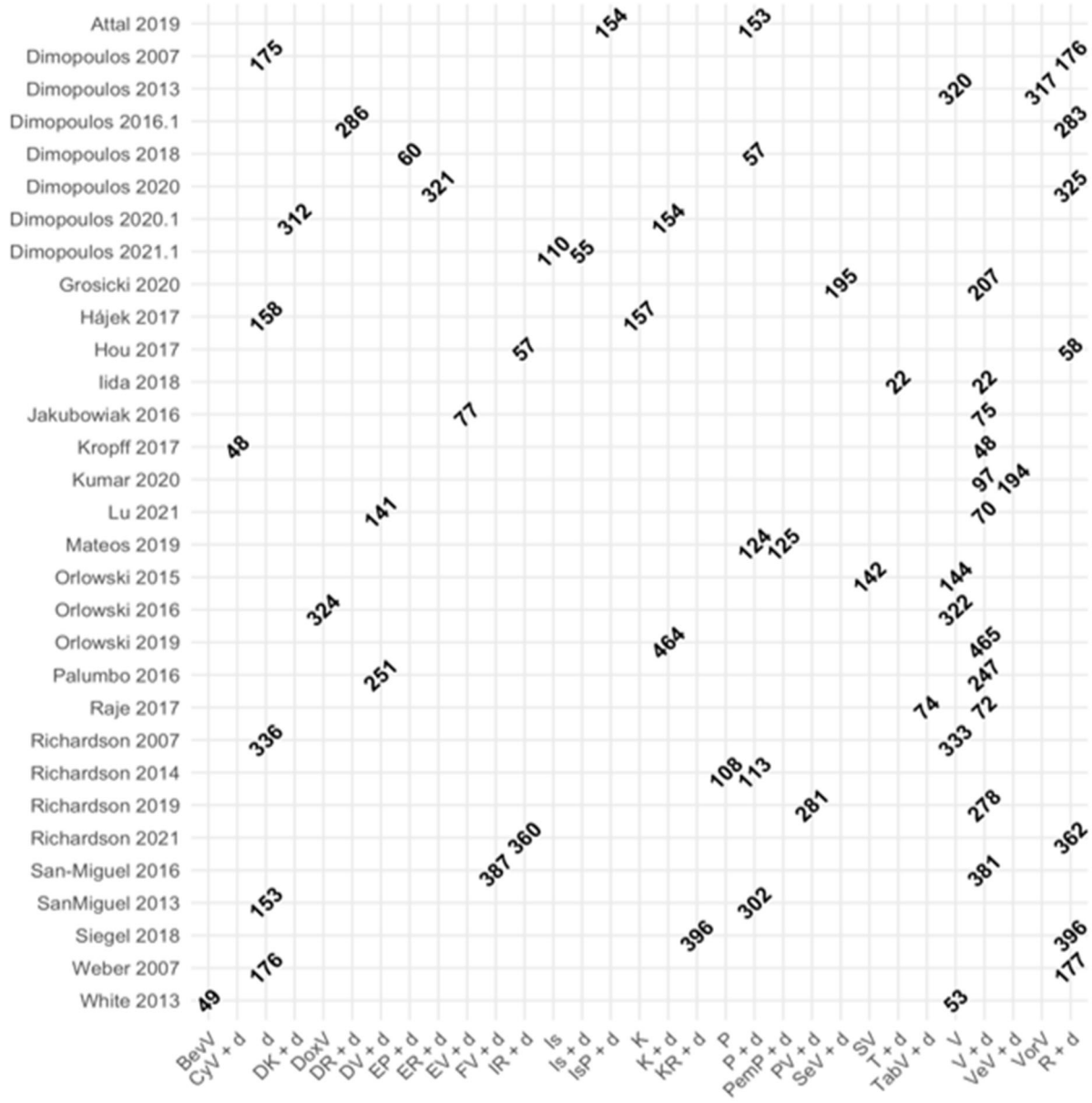
Appendix 10

Additional results: overall survival

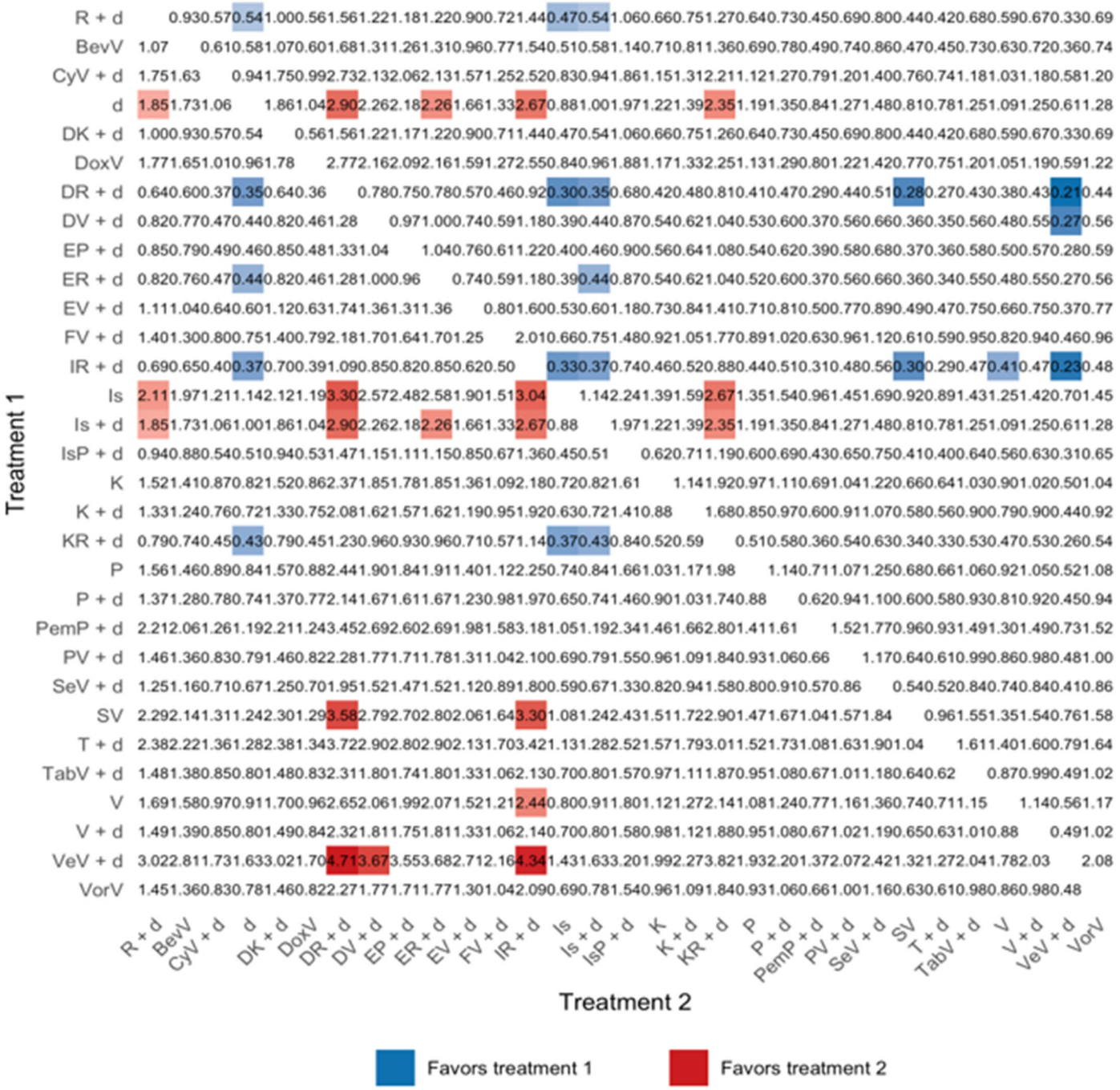


Forest plot of direct evidence - overall survival

** 95,4% confidence interval. CI: confidence interval, HR: hazard ratio, OS: overall survival. HR>1 favours treatment A, HR<1 favours treatment B. Note that almost all studies used dexamethasone (d), with the exception of one study (FOCUS) that used either dexamethasone (d) or methylprednisone. This abbreviated as "cs" in the forest plot.*

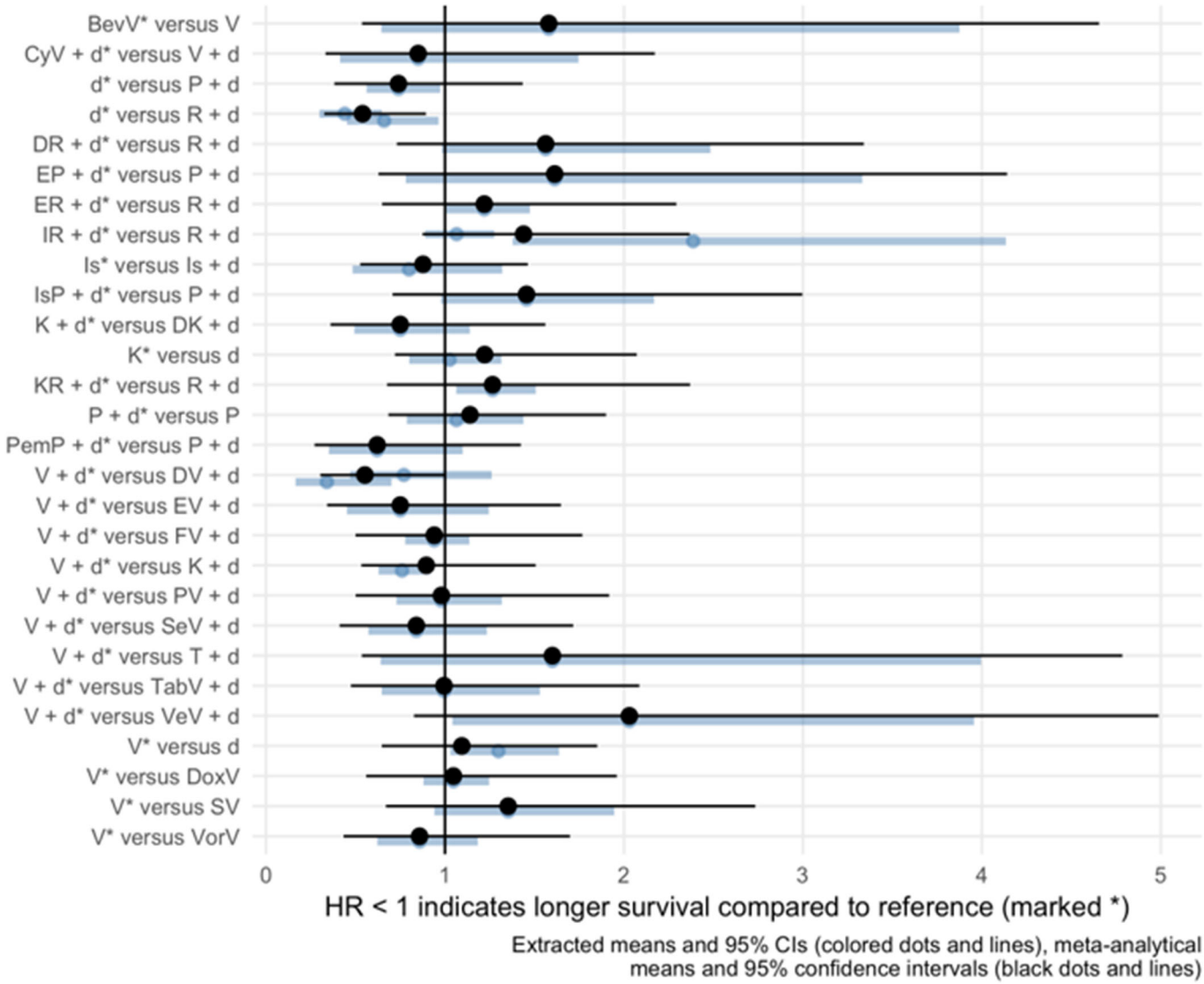


Study designs and sample sizes for overall survival



All meta-analytical point estimates of HR for overall survival

The matrix shows all possible comparisons and is symmetrical about its diagonal. Confidence intervals are not shown to improve readability. Relative treatment effect estimates whose 95% confidence intervals exclude the possibility of no difference in effect are shaded. Darker shading is used to indicate larger relative treatment effects.



Assessment of model fit for overall survival

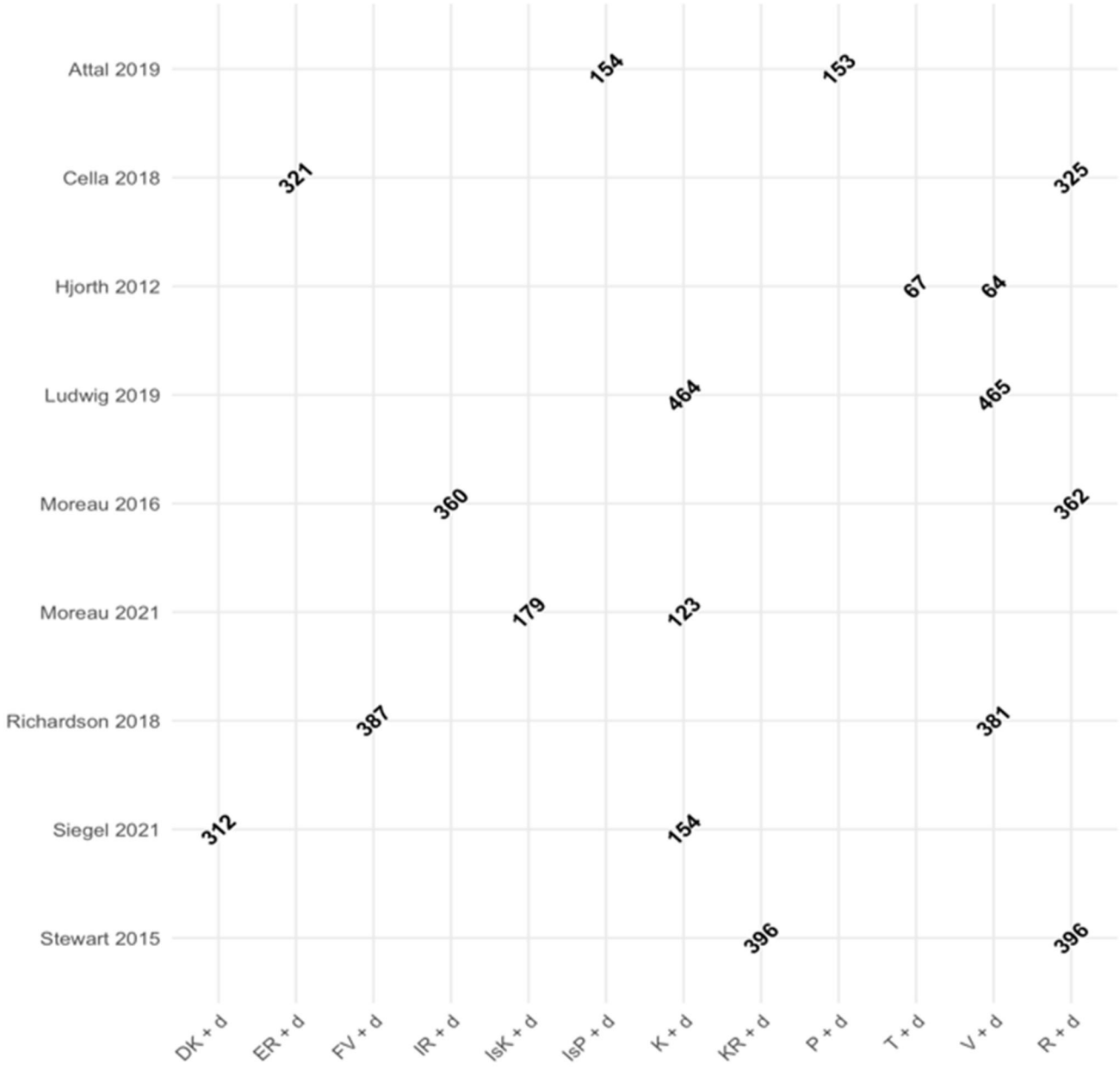
Extracted means and 95% confidence intervals (blue dots and lines) and component network meta-analytical means and 95% confidence intervals (black dots and lines). Confidence intervals from meta-analysis account for heterogeneity via random effects and may therefore be wider than those from the included studies.

Summary of findings for overall survival

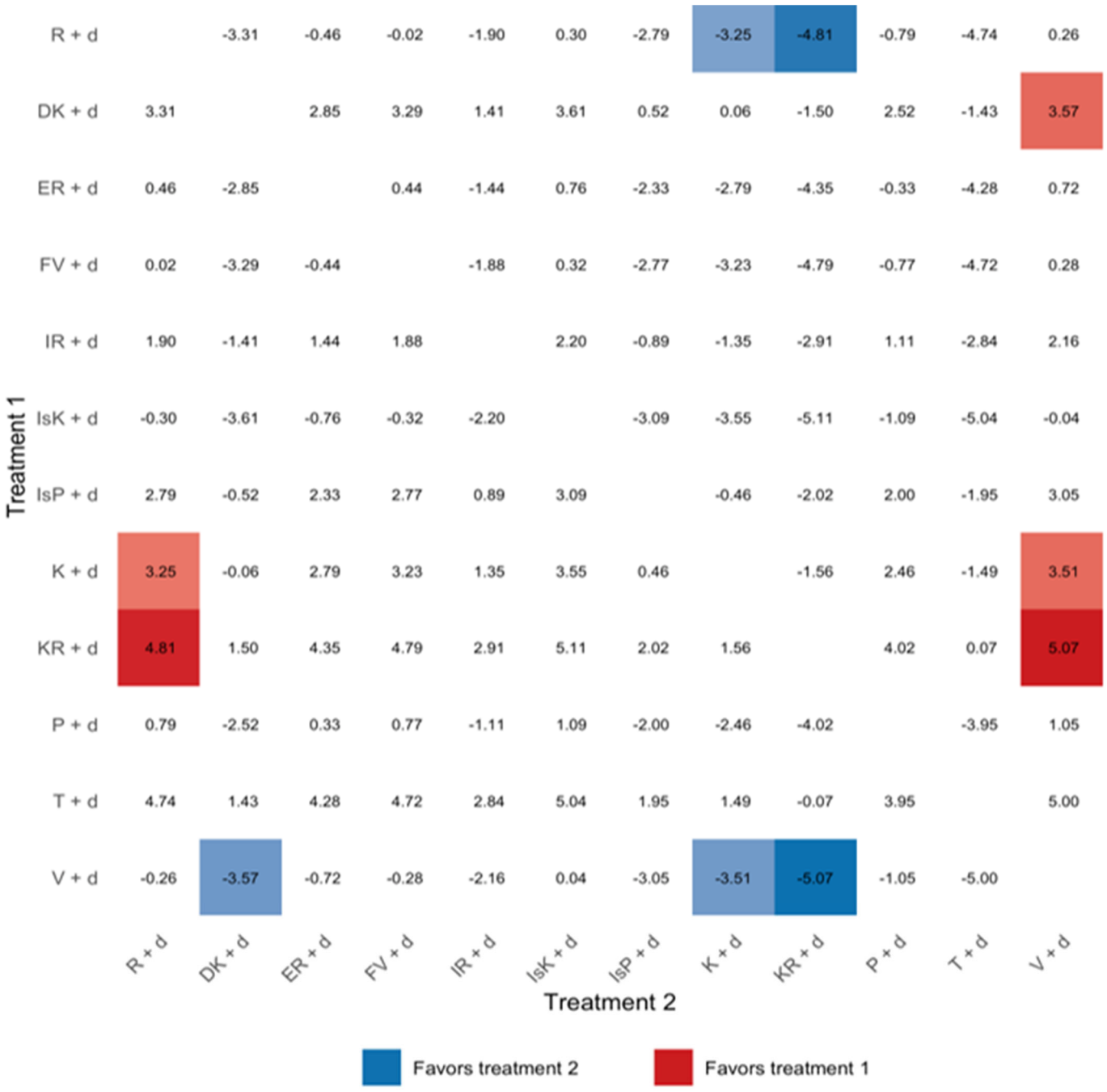
Treatment	Rank (P-score)§ relevant for non-refractory patients	Rank (P-score)§ of treatments relevant for people who are:		
		Refractory to R	Refractory to V	Refractory to R + V
DR + d	1.00 (0.86)	NA	1.00 (0.84)	NA
IR + d	2.00 (0.85)	NA	2.00 (0.83)	NA
DV + d	3.00 (0.79)	1.00 (0.78)	NA	NA
KR + d	4.00 (0.78)	NA	3.00 (0.75)	NA
ER + d	5.00 (0.77)	NA	4.00 (0.73)	NA
EP + d	6.00 (0.73)	2.00 (0.75)	5.00 (0.67)	1.00 (0.77)
IsP + d	7.00 (0.70)	3.00 (0.72)	6.00 (0.63)	2.00 (0.74)
R + d	8.00 (0.68)	NA	7.00 (0.63)	NA
DK + d	9.00 (0.67)	4.00 (0.70)	8.00 (0.60)	3.00 (0.71)
BevV	10.00 (0.62)	5.00 (0.65)	NA	NA
EV + d	11.00 (0.62)	6.00 (0.64)	NA	NA
SeV + d	12.00 (0.56)	7.00 (0.59)	NA	NA
K + d	13.00 (0.52)	8.00 (0.57)	9.00 (0.45)	4.00 (0.58)
P + d	14.00 (0.50)	9.00 (0.56)	10.00 (0.44)	5.00 (0.57)
FV + d	15.00 (0.49)	10.00 (0.54)	NA	NA
VorV	16.00 (0.47)	11.00 (0.52)	NA	NA
PV + d	17.00 (0.46)	12.00 (0.52)	NA	NA
TabV + d	18.00 (0.45)	13.00 (0.51)	NA	NA
V + d	19.00 (0.44)	14.00 (0.51)	NA	NA
K	20.00 (0.43)	15.00 (0.50)	11.00 (0.38)	6.00 (0.51)
P	21.00 (0.42)	16.00 (0.48)	12.00 (0.37)	7.00 (0.49)
CyV + d	22.00 (0.37)	18.00 (0.43)	NA	NA
V	23.00 (0.35)	17.00 (0.43)	NA	NA
DoxV	24.00 (0.34)	19.00 (0.41)	NA	NA
d	25.50 (0.28)	20.50 (0.37)	13.50 (0.26)	8.50 (0.37)
Is + d	25.50 (0.28)	20.50 (0.37)	13.50 (0.26)	8.50 (0.37)
PemP + d	27.00 (0.25)	22.00 (0.32)	15.00 (0.23)	10.00 (0.31)
Is	28.00 (0.24)	23.00 (0.31)	17.00 (0.21)	12.00 (0.29)
T + d	29.00 (0.24)	24.00 (0.31)	16.00 (0.23)	11.00 (0.29)
SV	30.00 (0.21)	25.00 (0.29)	NA	NA
VeV + d	31.00 (0.13)	26.00 (0.20)	NA	NA

§ Treatments are ranked with respect to this outcome from best (rank 1) to worst according to P-score. A lower rank should not be interpreted to mean that a treatment is definitively worse than a higher-ranked treatment. Ranking based on P-score for treatments relevant for non-refractory patients, patients who are refractory to lenalidomide (R), patients who are refractory to bortezomib (V), and patients who are refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V). R: lenalidomide, V: bortezomib, NA: not applicable

Additional results: quality of life

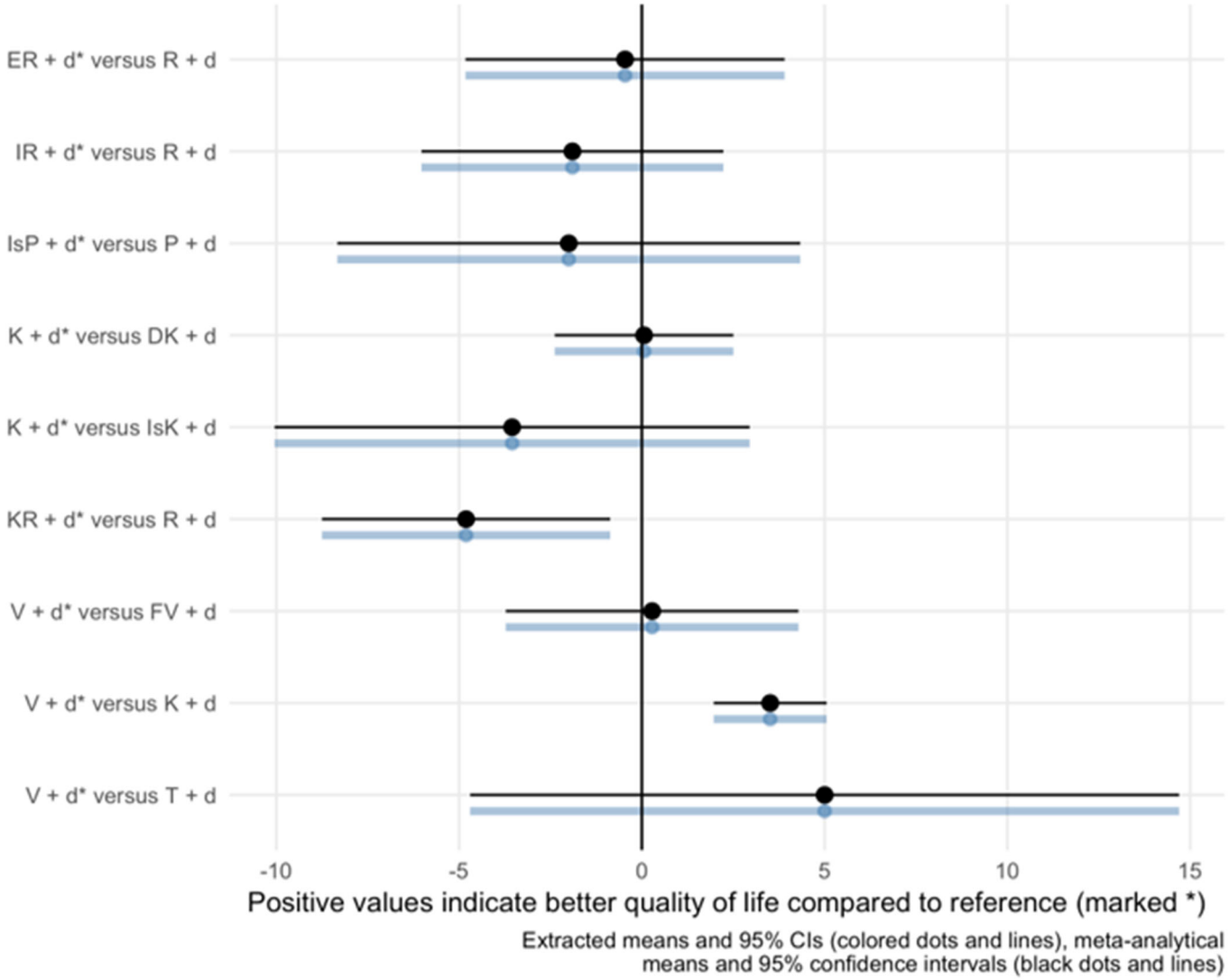


Study designs and sample sizes for overall survival



All meta-analytical point estimates of HR for quality of life

The matrix shows all possible comparisons and is symmetrical about its diagonal. Confidence intervals are not shown to improve readability. Relative treatment effect estimates whose 95% confidence intervals exclude the possibility of no difference in effect are shaded. Darker shading is used to indicate larger relative treatment effects.



Assessment of model fit for quality of life

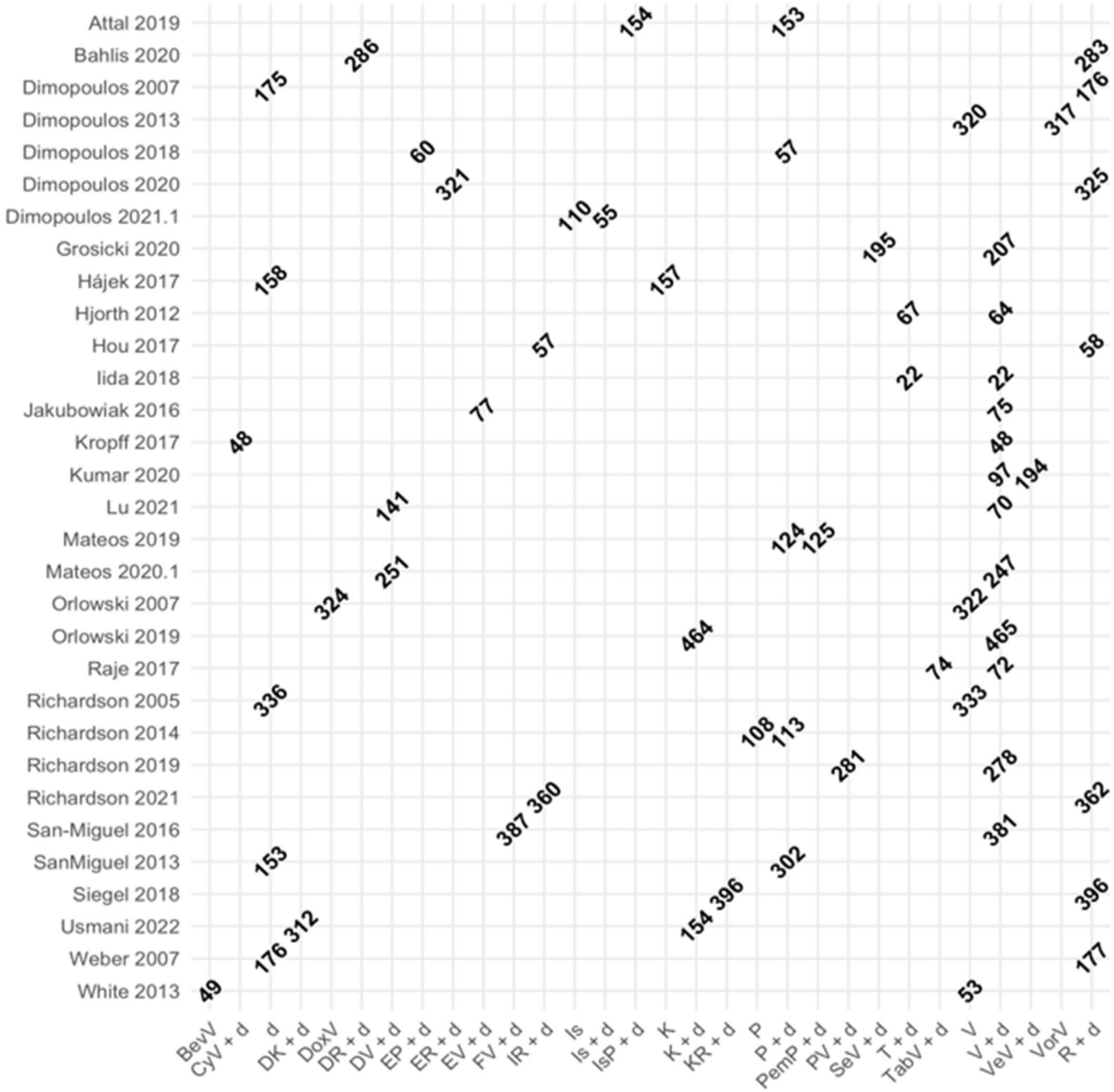
Extracted means and 95% confidence intervals (blue dots and lines) and component network meta-analytical means and 95% confidence intervals (black dots and lines). Confidence intervals from meta-analysis account for heterogeneity via random effects and may therefore be wider than those from the included studies.

Summary of findings for quality of life

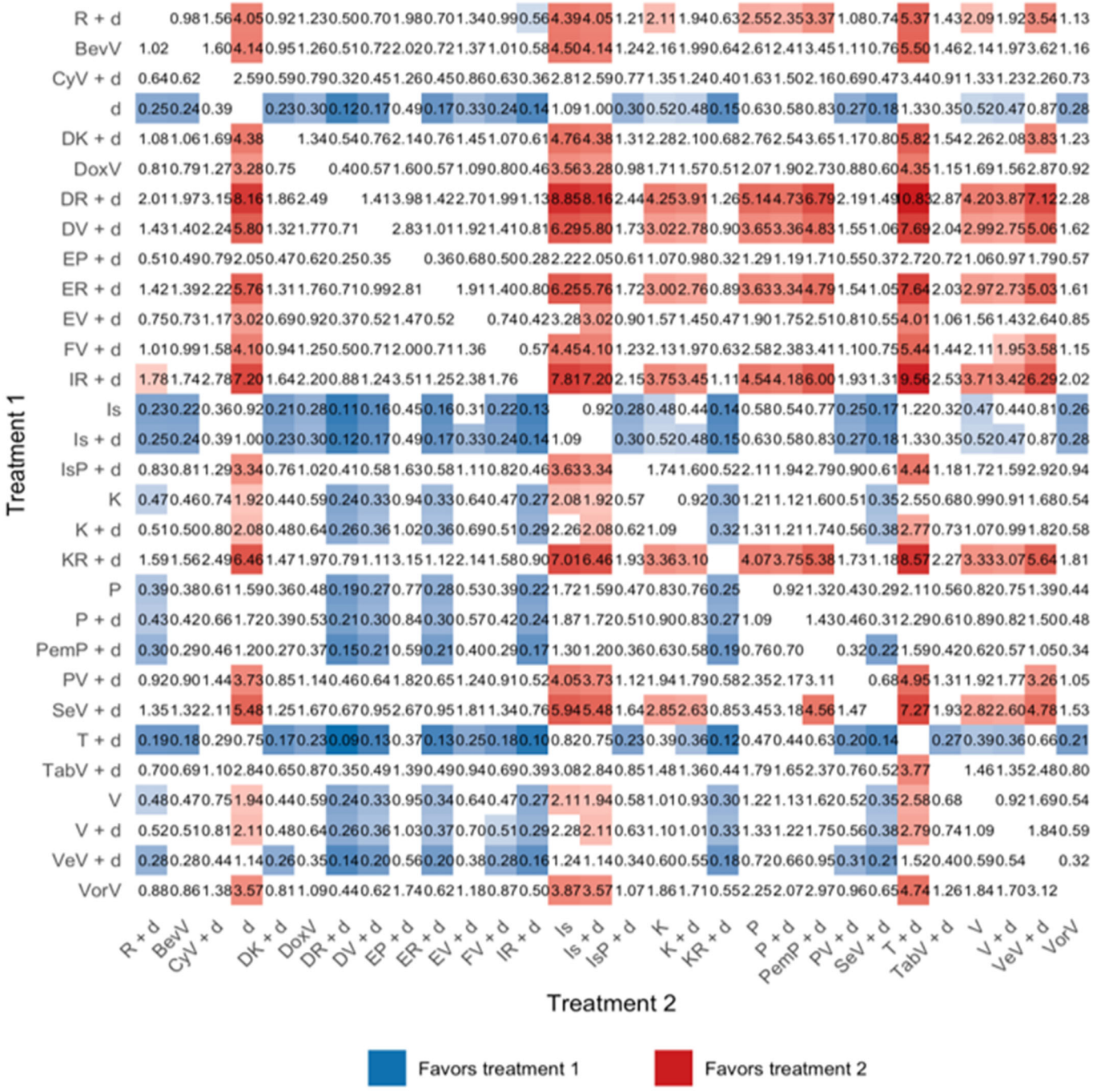
Treatment	Rank (P-score)§ relevant for non-refractory patients	Rank (P-score)§ of treatments relevant for people who are:		
		Refractory to R	Refractory to V	Refractory to R + V
KR + d	1 (0.86)	NA	1 (0.81)	NA
T + d	2 (0.73)	1 (0.75)	2 (0.71)	1 (0.71)
K + d	3 (0.73)	2 (0.71)	3 (0.66)	3 (0.63)
DK + d	4 (0.72)	3 (0.71)	4 (0.66)	2 (0.63)
IsP + d	5 (0.65)	4 0.64 ()	5 (0.59)	4 (0.55)
IR + d	6 (0.53)	NA	6 (0.48)	NA
P + d	7 (0.38)	5 (0.38)	7 (0.33)	5 (0.27)
ER + d	8 (0.34)	NA	8 (0.30)	NA
IsK + d	9 (0.29)	7 (0.29)	9 (0.25)	6 (0.21)
FV + d	10 (0.29)	6 (0.29)	NA	NA
R + d	11 (0.25)	NA	10 (0.19)	NA
V + d	12 (0.22)	8 (0.23)	NA	NA

§ Treatments are ranked with respect to this outcome from best (rank 1) to worst according to P-score. A lower rank should not be interpreted to mean that a treatment is definitively worse than a higher-ranked treatment. Ranking based on P-score for treatments relevant for non-refractory patients, patients who are refractory to lenalidomide (R), patients who are refractory to bortezomib (V), and patients who are refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V). R: lenalidomide, V: bortezomib, NA: not applicable

Additional results: severe adverse events

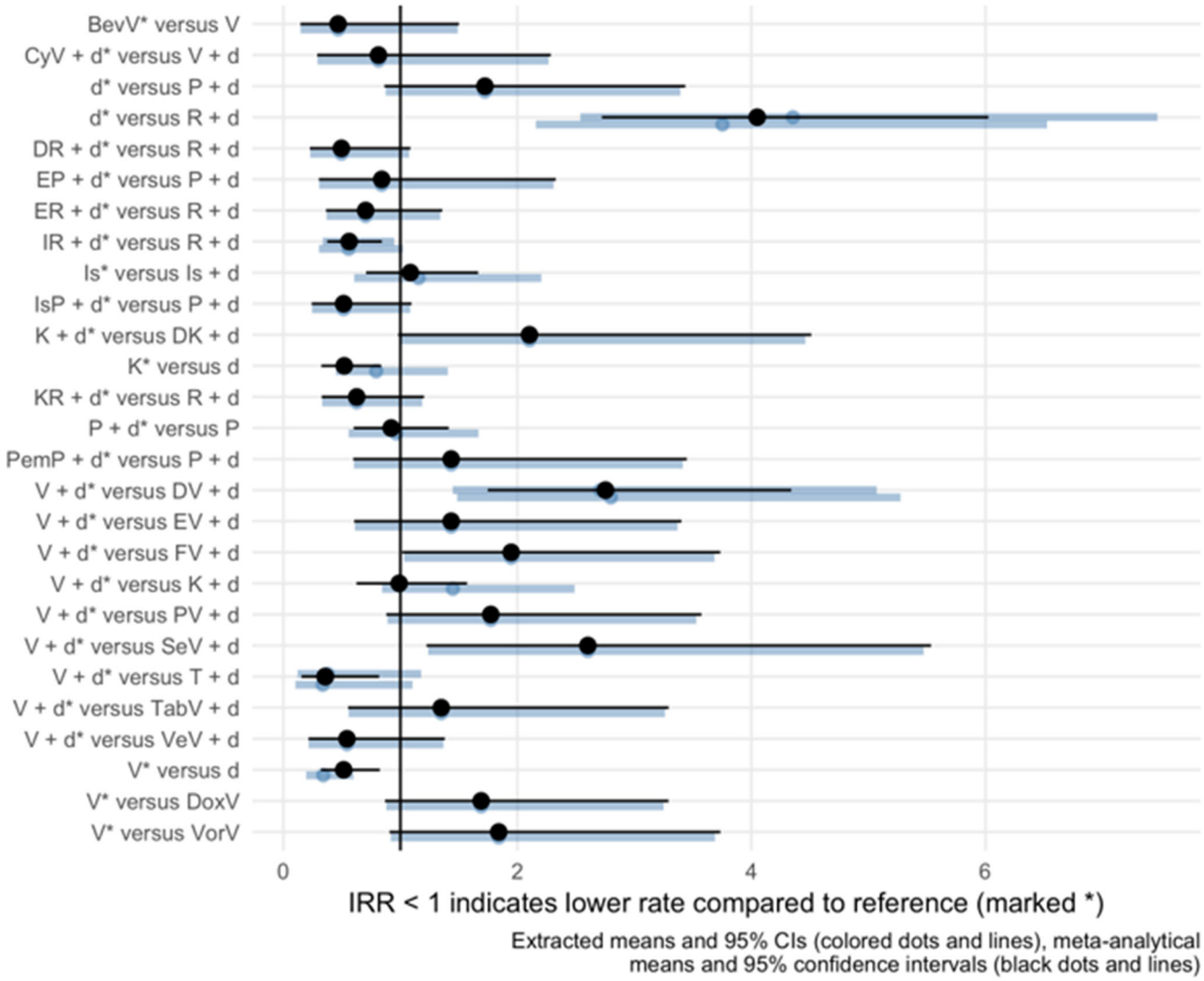


Study designs and sample sizes for overall survival



All meta-analytical point estimates of HR for severe adverse events

The matrix shows all possible comparisons and is symmetrical about its diagonal. Confidence intervals are not shown to improve readability. Relative treatment effect estimates whose 95% confidence intervals exclude the possibility of no difference in effect are shaded. Darker shading is used to indicate larger relative treatment effects.



Assessment of model fit for severe adverse events

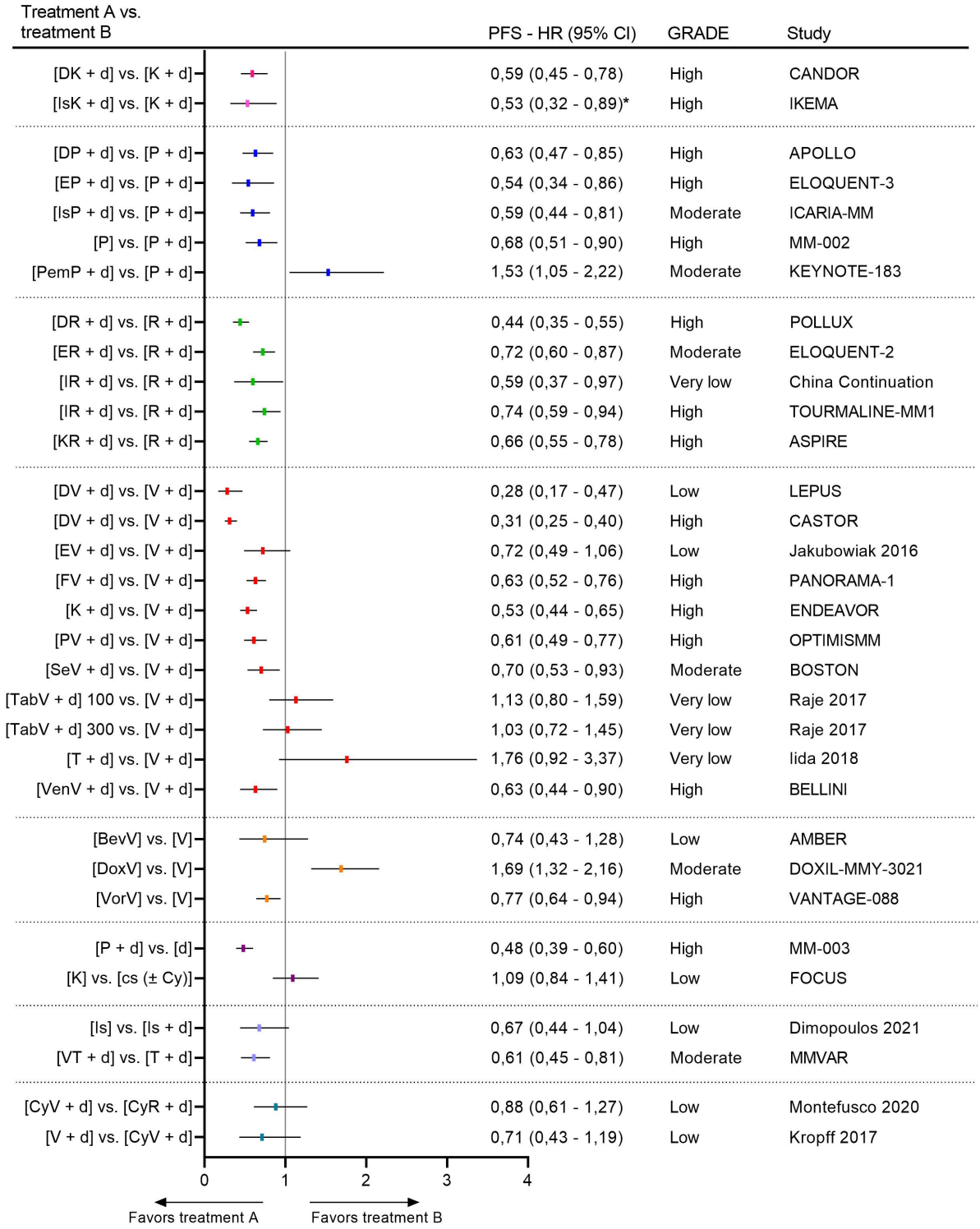
Extracted means and 95% confidence intervals (blue dots and lines) and component network meta-analytical means and 95% confidence intervals (black dots and lines). Confidence intervals from meta-analysis account for heterogeneity via random effects and may therefore be wider than those from the included studies.

Summary of findings for severe adverse events

Treatment	Rank (P-score)§ relevant for non-refractory patients	Rank (P-score)§ of treatments relevant for people who are:		
		Refractory to R	Refractory to V	Refractory to R + V
T + d	1.00 (0.93)	1.00 (0.89)	1.00 (0.88)	1.00 (0.83)
Is	2.00 (0.91)	2.00 (0.88)	2.00 (0.86)	2.00 (0.79)
d	3.50 (0.91)	3.50 (0.86)	3.50 (0.83)	3.50 (0.75)
Is + d	3.50 (0.91)	3.50 (0.86)	3.50 (0.83)	3.50 (0.75)
VeV + d	5.00 (0.83)	5.00 (0.76)	NA	NA
PemP + d	6.00 (0.80)	6.00 (0.75)	5.00 (0.74)	5.00 (0.62)
P	7.00 (0.71)	7.00 (0.65)	6.00 (0.64)	6.00 (0.48)
P + d	8.00 (0.69)	8.00 (0.62)	7.00 (0.61)	7.00 (0.43)
V	9.00 (0.66)	10.00 (0.57)	NA	NA
K	10.00 (0.66)	9.00 (0.57)	8.00 (0.56)	9.00 (0.37)
V + d	11.00 (0.62)	13.00 (0.53)	NA	NA
K + d	12.00 (0.62)	12.00 (0.53)	10.00 (0.54)	10.00 (0.33)
EP + d	13.00 (0.60)	11.00 (0.54)	9.00 (0.55)	8.00 (0.37)
CyV + d	14.00 (0.52)	14.00 (0.44)	NA	NA
TabV + d	15.00 (0.48)	15.00 (0.40)	NA	NA
EV + d	16.00 (0.45)	16.00 (0.37)	NA	NA
DoxV	17.00 (0.41)	18.00 (0.33)	NA	NA
IsP + d	18.00 (0.40)	17.00 (0.33)	11.00 (0.37)	11.00 (0.17)
VorV	19.00 (0.37)	19.00 (0.30)	NA	NA
PV + d	20.00 (0.36)	20.00 (0.29)	NA	NA
BevV	21.00 (0.33)	21.00 (0.27)	NA	NA
R + d	22.00 (0.33)	NA	12.00 (0.31)	NA
FV + d	23.00 (0.32)	22.00 (0.25)	NA	NA
DK + d	24.00 (0.29)	23.00 (0.23)	13.00 (0.28)	12.00 (0.09)
SeV + d	25.00 (0.20)	24.00 (0.16)	NA	NA
ER + d	26.00 (0.19)	NA	14.00 (0.18)	NA
DV + d	27.00 (0.17)	25.00 (0.13)	NA	NA
KR + d	28.00 (0.15)	NA	15.00 (0.14)	NA
IR + d	29.00 (0.11)	NA	16.00 (0.10)	NA
DR + d	30.00 (0.09)	NA	17.00 (0.08)	NA

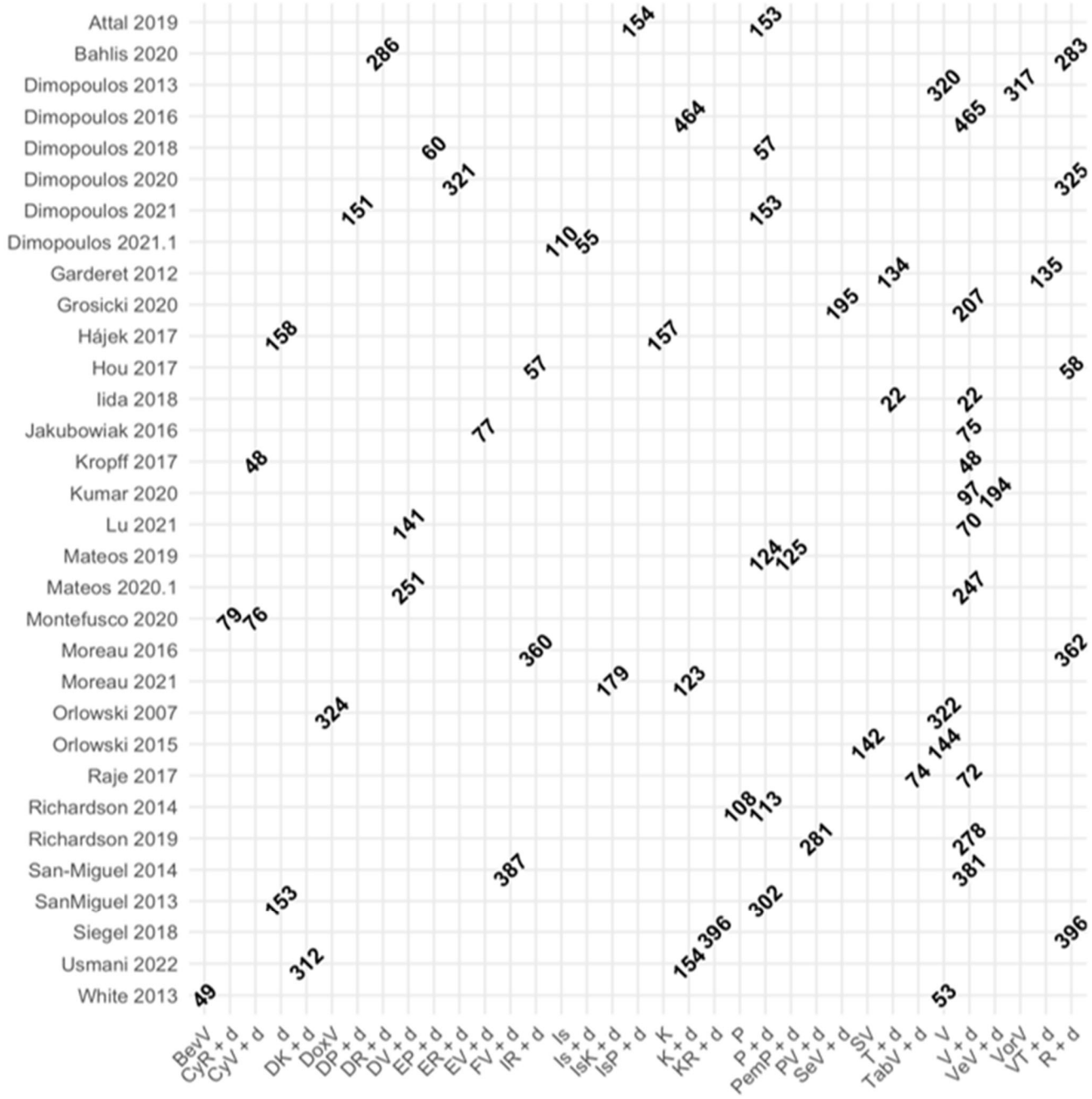
§ Treatments are ranked with respect to this outcome from best (rank 1) to worst according to P-score. A lower rank should not be interpreted to mean that a treatment is definitively worse than a higher-ranked treatment. Ranking based on P-score for treatments relevant for non-refractory patients, patients who are refractory to lenalidomide (R), patients who are refractory to bortezomib (V), and patients who are refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V).
R: lenalidomide, V: bortezomib, NA: not applicable

Additional results: progression-free survival

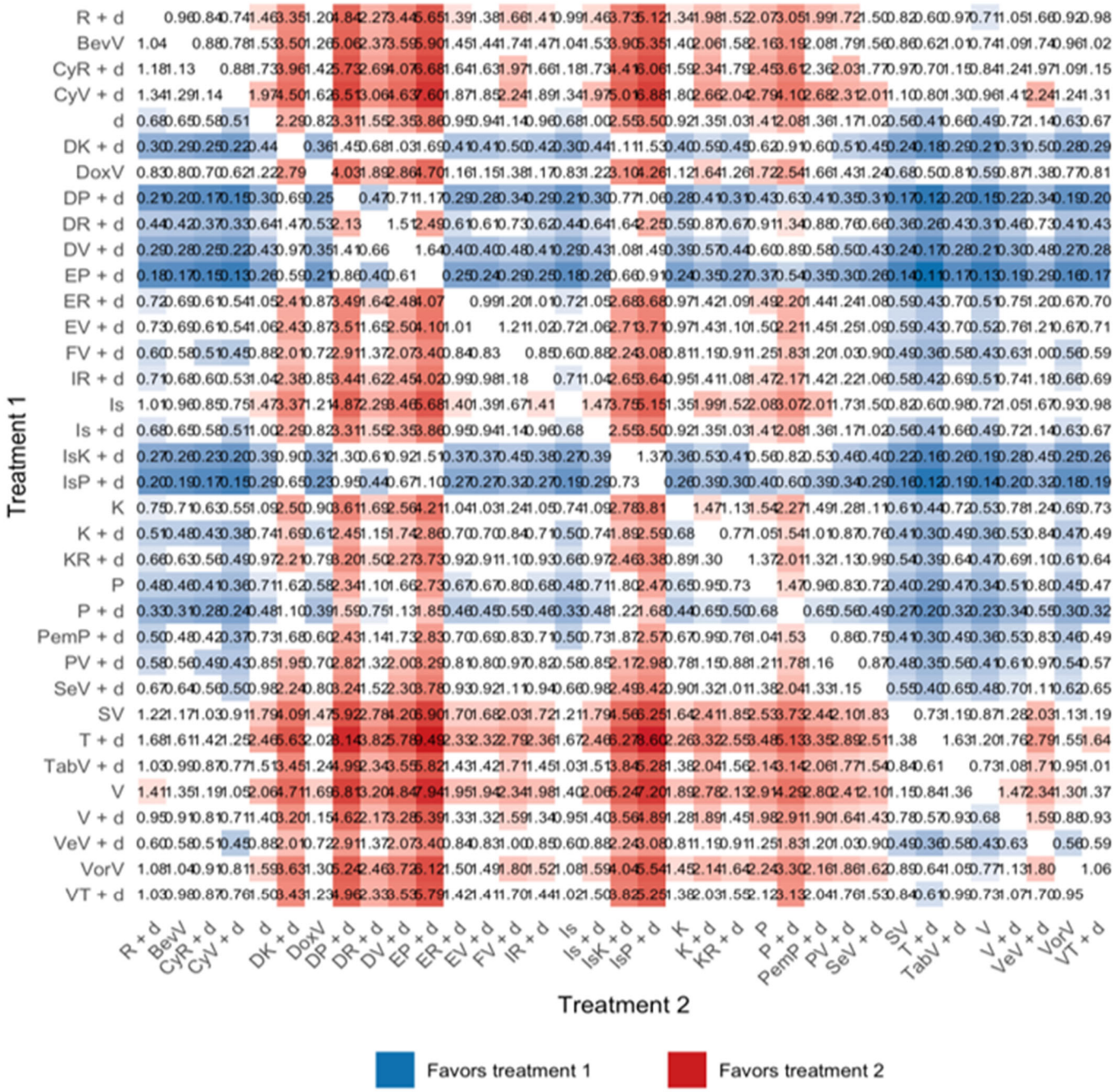


Forest plot of direct evidence – progression-free survival

** 99% confidence interval. CI: confidence interval, HR: hazard ratio, OS: overall survival. HR<1 favours treatment A, HR>1 favours treatment B. Note that almost all studies used dexamethasone (d), with the exception of one study (FOCUS) that used either dexamethasone (d) or methylprednisone. This abbreviated as "cs" in the forest plot.*

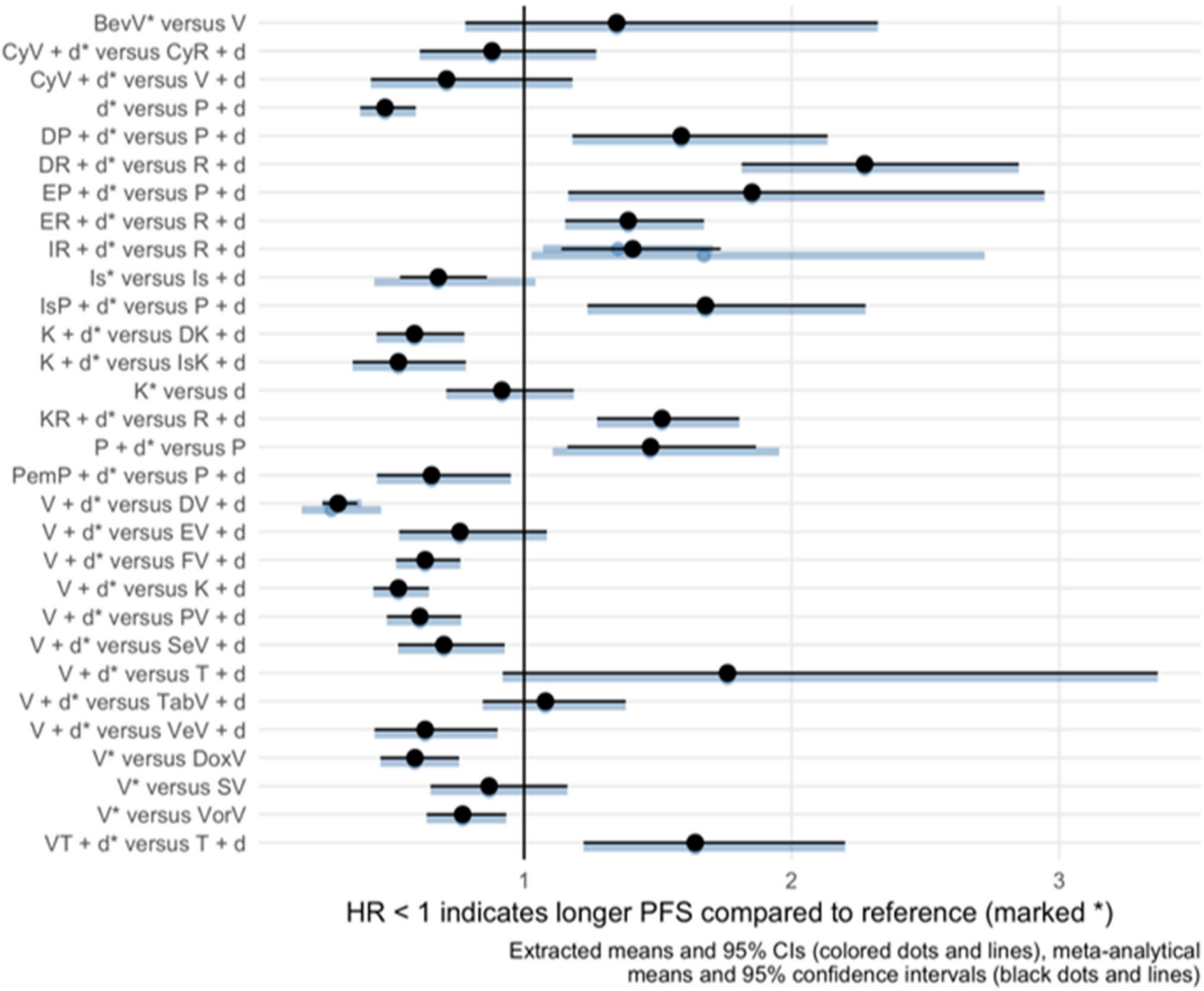


Study designs and sample sizes for progression-free survival



All meta-analytical point estimates of HR for progression-free survival

The matrix shows all possible comparisons and is symmetrical about its diagonal. Confidence intervals are not shown to improve readability. Relative treatment effect estimates whose 95% confidence intervals exclude the possibility of no difference in effect are shaded. Darker shading is used to indicate larger relative treatment effects.



Assessment of model fit for progression-free survival

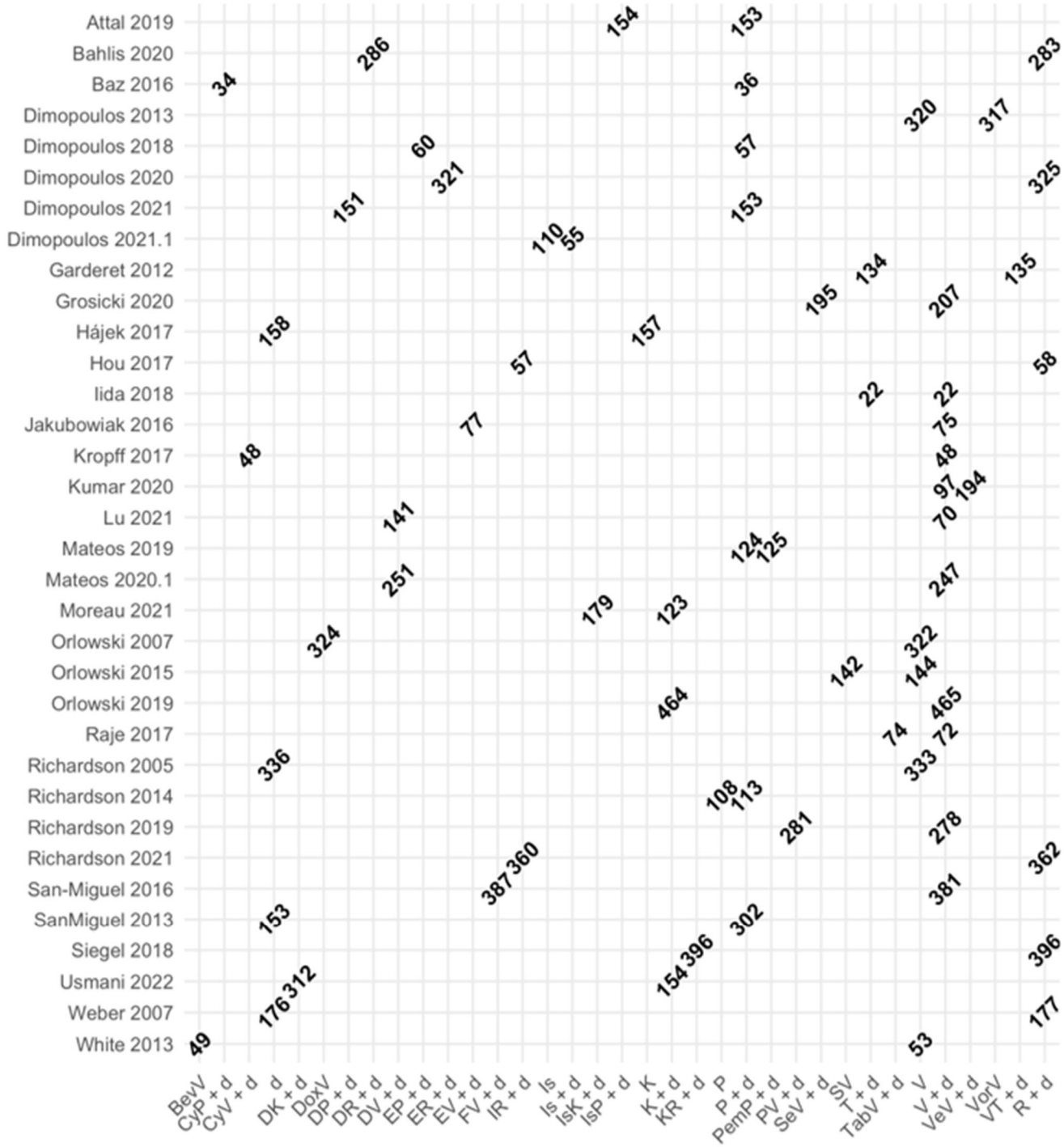
Extracted means and 95% confidence intervals (blue dots and lines) and component network meta-analytical means and 95% confidence intervals (black dots and lines). Confidence intervals from meta-analysis account for heterogeneity via random effects and may therefore be wider than those from the included studies.

Summary of findings for progression-free survival

Treatment	Rank (P-score)§ relevant for non-refractory patients	Rank (P-score)§ of treatments relevant for people who are:		
		Refractory to R	Refractory to V	Refractory to R + V
EP + d	1.00 (0.97)	1.00 (0.96)	1.00 (0.95)	1.00 (0.93)
IsP + d	2.00 (0.96)	2.00 (0.95)	2.00 (0.93)	2.00 (0.90)
DP + d	3.00 (0.95)	3.00 (0.94)	3.00 (0.92)	3.00 (0.88)
IsK + d	4.00 (0.90)	4.00 (0.87)	4.00 (0.83)	4.00 (0.75)
DV + d	5.00 (0.87)	5.00 (0.85)	NA	NA
DK + d	6.00 (0.87)	6.00 (0.84)	5.00 (0.79)	5.00 (0.70)
P + d	7.00 (0.85)	7.00 (0.81)	6.00 (0.76)	6.00 (0.66)
DR + d	8.00 (0.76)	NA	7.00 (0.64)	NA
K + d	9.00 (0.71)	9.00 (0.66)	9.00 (0.57)	9.00 (0.45)
P	10.00 (0.71)	8.00 (0.68)	8.00 (0.60)	7.00 (0.47)
PemP + d	11.00 (0.69)	10.00 (0.66)	10.00 (0.57)	8.00 (0.45)
PV + d	12.00 (0.62)	11.00 (0.58)	NA	NA
FV + d	13.00 (0.60)	12.00 (0.56)	NA	NA
VeV + d	14.00 (0.59)	13.00 (0.56)	NA	NA
KR + d	15.00 (0.54)	NA	11.00 (0.40)	NA
SeV + d	16.00 (0.52)	14.00 (0.50)	NA	NA
d	17.50 (0.51)	15.50 (0.49)	12.50 (0.37)	10.50 (0.26)
Is + d	17.50 (0.51)	15.50 (0.49)	12.50 (0.37)	10.50 (0.26)
IR + d	19.00 (0.47)	NA	14.00 (0.33)	NA
EV + d	20.00 (0.46)	17.00 (0.44)	NA	NA
ER + d	21.00 (0.46)	NA	15.00 (0.31)	NA
K	22.00 (0.44)	18.00 (0.42)	16.00 (0.29)	12.00 (0.20)
DoxV	23.00 (0.36)	19.00 (0.36)	NA	NA
V + d	24.00 (0.27)	20.00 (0.27)	NA	NA
VT + d	25.00 (0.26)	21.00 (0.26)	NA	NA
BevV	26.00 (0.23)	22.00 (0.24)	NA	NA
Is	27.00 (0.23)	23.00 (0.24)	17.00 (0.11)	13.00 (0.07)
R + d	28.00 (0.23)	NA	18.00 (0.11)	NA
TabV + d	29.00 (0.22)	24.00 (0.23)	NA	NA
VorV	30.00 (0.19)	25.00 (0.20)	NA	NA
CyR + d	31.00 (0.18)	NA	19.00 (0.11)	NA
SV	32.00 (0.13)	26.00 (0.15)	NA	NA
CyV + d	33.00 (0.11)	27.00 (0.13)	NA	NA
V	34.00 (0.06)	28.00 (0.08)	NA	NA
T + d	35.00 (0.05)	29.00 (0.07)	20.00 (0.03)	14.00 (0.01)

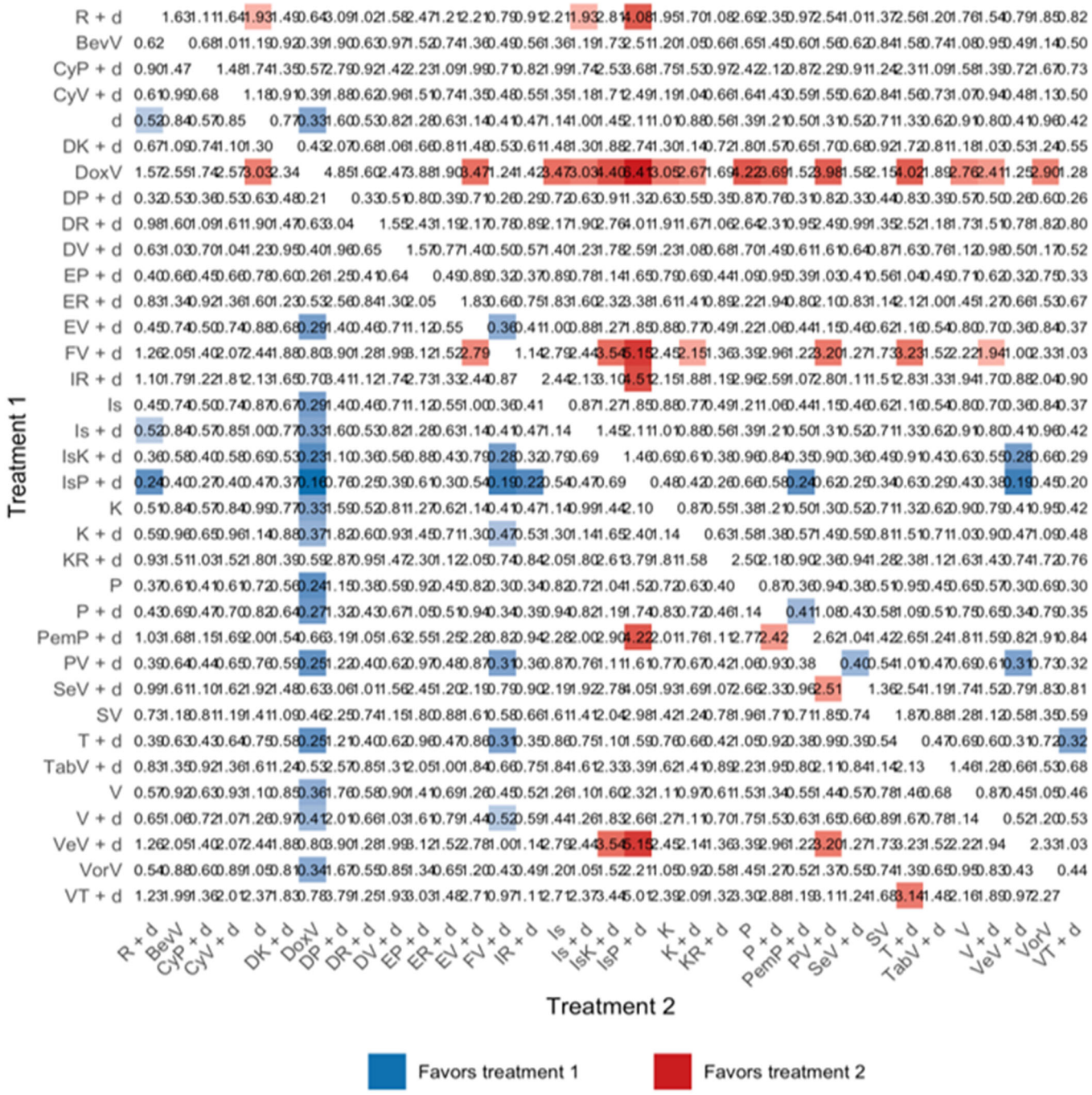
§ Treatments are ranked with respect to this outcome from best (rank 1) to worst according to P-score. A lower rank should not be interpreted to mean that a treatment is definitively worse than a higher-ranked treatment. Ranking based on P-score for treatments relevant for non-refractory patients, patients who are refractory to lenalidomide (R), patients who are refractory to bortezomib (V), and patients who are refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V).
R: lenalidomide, V: bortezomib, NA: not applicable

Additional results: discontinuation due to adverse events



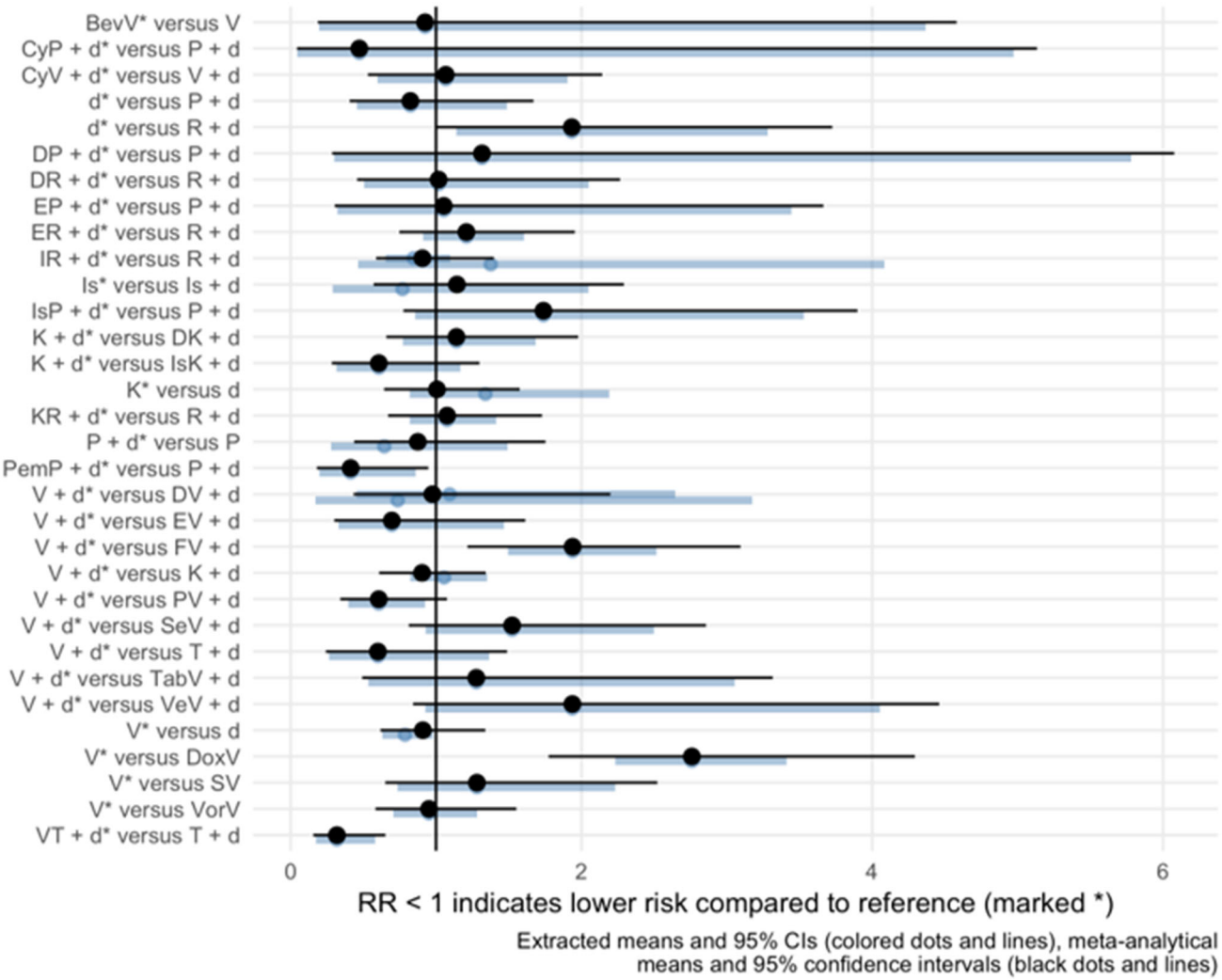
Summary of findings for discontinuation due to adverse events

Ranking based on P-score for treatments relevant for non-refractory patients, patients who are refractory to lenalidomide (R), patients who are refractory to bortezomib (V), and patients who are refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V).



All meta-analytical point estimates of HR for discontinuation due to adverse events

The matrix shows all possible comparisons and is symmetrical about its diagonal. Confidence intervals are not shown to improve readability. Relative treatment effect estimates whose 95% confidence intervals exclude the possibility of no difference in effect are shaded. Darker shading is used to indicate larger relative treatment effects.



Assessment of model fit for discontinuation due to adverse events

Extracted means and 95% confidence intervals (blue dots and lines) and component network meta-analytical means and 95% confidence intervals (black dots and lines). Confidence intervals from meta-analysis account for heterogeneity via random effects and may therefore be wider than those from the included studies.

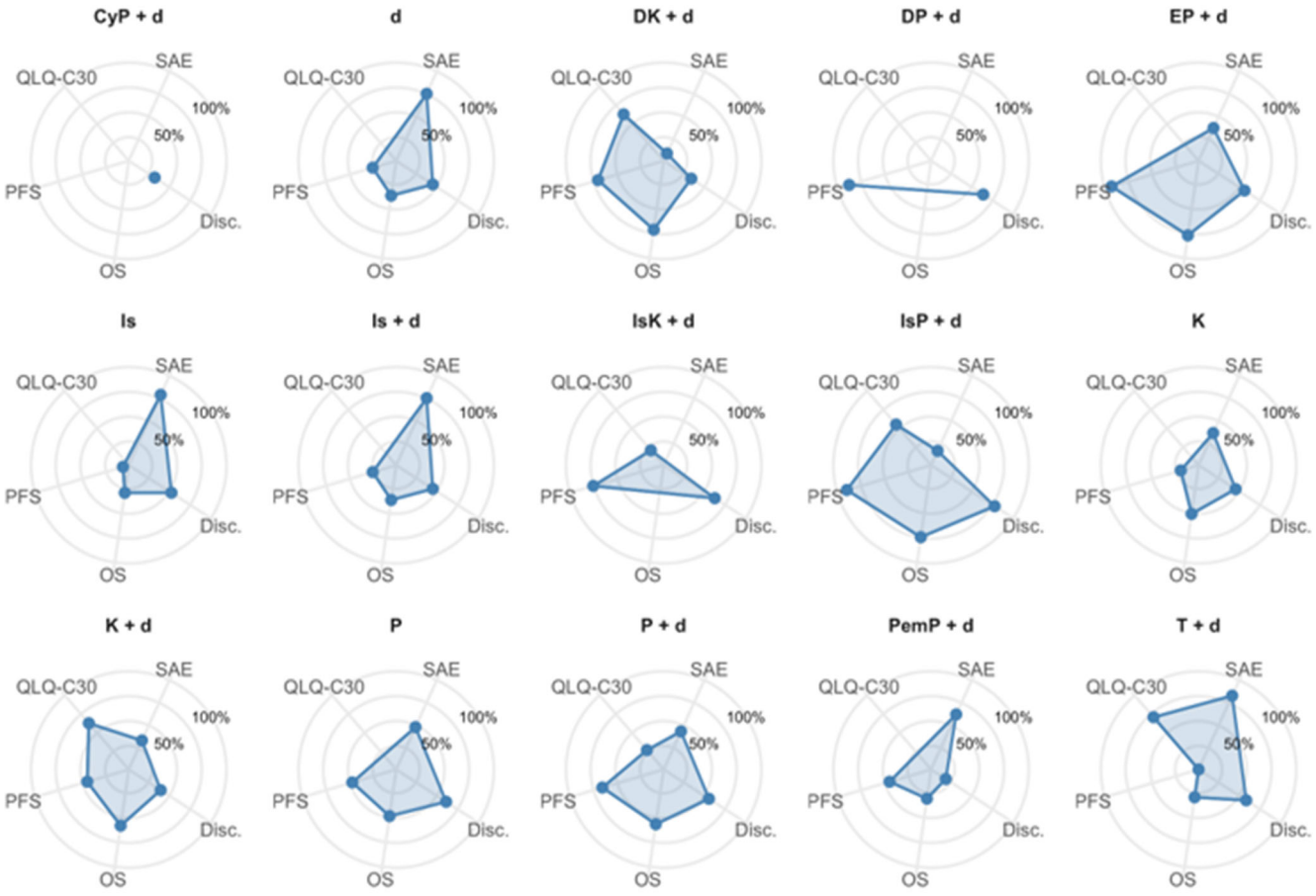
Summary of findings for discontinuation due to adverse events

Treatment	Rank (P-score)§ relevant for non-refractory patients	Rank (P-score)§ of treatments relevant for people who are:		
		Refractory to R	Refractory to V	Refractory to R + V
IsP + d	1.00 (0.89)	1.00 (0.83)	1.00 (0.83)	1.00 (0.78)
IsK + d	2.00 (0.78)	2.00 (0.70)	2.00 (0.70)	3.00 (0.63)
PV + d	3.00 (0.76)	5.00 (0.67)	NA	NA
DP + d	4.00 (0.74)	3.00 (0.70)	3.00 (0.70)	2.00 (0.64)
P	5.00 (0.74)	4.00 (0.69)	4.00 (0.69)	4.00 (0.61)
T + d	6.00 (0.74)	6.00 (0.67)	5.00 (0.66)	5.00 (0.58)
P + d	7.00 (0.71)	7.00 (0.65)	6.00 (0.65)	7.00 (0.56)
EP + d	8.00 (0.69)	8.00 (0.64)	7.00 (0.64)	6.00 (0.56)
EV + d	9.00 (0.68)	10.00 (0.61)	NA	NA
Is	10.00 (0.67)	9.00 (0.63)	8.00 (0.63)	8.00 (0.53)
d	11.50 (0.64)	12.50 (0.57)	9.50 (0.58)	10.50 (0.45)
Is + d	11.50 (0.64)	12.50 (0.57)	9.50 (0.58)	10.50 (0.45)
K	13.00 (0.64)	11.00 (0.57)	11.00 (0.57)	9.00 (0.46)
VorV	14.00 (0.60)	14.00 (0.54)	NA	NA
V	15.00 (0.57)	15.00 (0.52)	NA	NA
K + d	16.00 (0.56)	16.00 (0.51)	12.00 (0.50)	12.00 (0.40)
CyV + d	17.00 (0.53)	17.00 (0.49)	NA	NA
BevV	18.00 (0.52)	18.00 (0.49)	NA	NA
DV + d	19.00 (0.51)	19.00 (0.47)	NA	NA
V + d	20.00 (0.49)	20.00 (0.46)	NA	NA
DK + d	21.00 (0.48)	21.00 (0.45)	13.00 (0.44)	13.00 (0.34)
SV	22.00 (0.43)	22.00 (0.41)	NA	NA
CyP + d	23.00 (0.40)	23.00 (0.39)	14.00 (0.38)	14.00 (0.32)
TabV + d	24.00 (0.38)	24.00 (0.37)	NA	NA
ER + d	25.00 (0.38)	NA	15.00 (0.32)	NA
KR + d	26.00 (0.31)	NA	17.00 (0.26)	NA
DR + d	27.00 (0.30)	NA	18.00 (0.25)	NA
PemP + d	28.00 (0.28)	26.00 (0.29)	16.00 (0.26)	15.00 (0.19)
SeV + d	29.00 (0.28)	25.00 (0.30)	NA	NA
R + d	30.00 (0.27)	NA	19.00 (0.20)	NA
VT + d	31.00 (0.23)	27.00 (0.25)	NA	NA
IR + d	32.00 (0.23)	NA	20.00 (0.16)	NA
VeV + d	33.00 (0.20)	28.00 (0.22)	NA	NA
FV + d	34.00 (0.17)	29.00 (0.21)	NA	NA
DoxV	35.00 (0.10)	30.00 (0.13)	NA	NA

§ Treatments are ranked with respect to this outcome from best (rank 1) to worst according to P-score. A lower rank should not be interpreted to mean that a treatment is definitively worse than a higher-ranked treatment. Ranking based on P-score for treatments relevant for non-refractory patients, patients who are refractory to lenalidomide (R), patients who are refractory to bortezomib (V), and patients who are refractory to both lenalidomide (R) and bortezomib (V).
R: lenalidomide, V: bortezomib, NA: not applicable

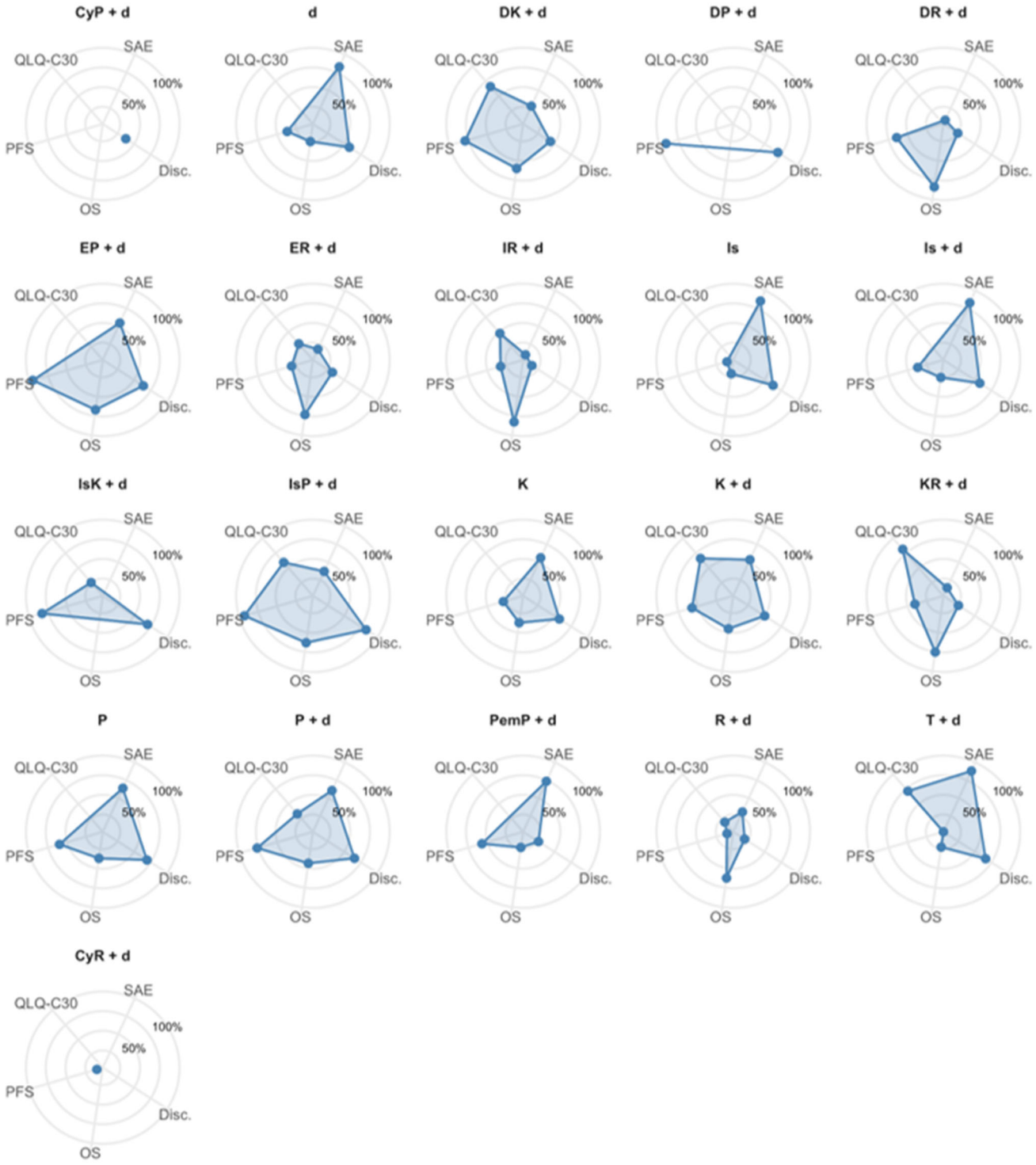
Appendix 11

Radarplots of all included treatments

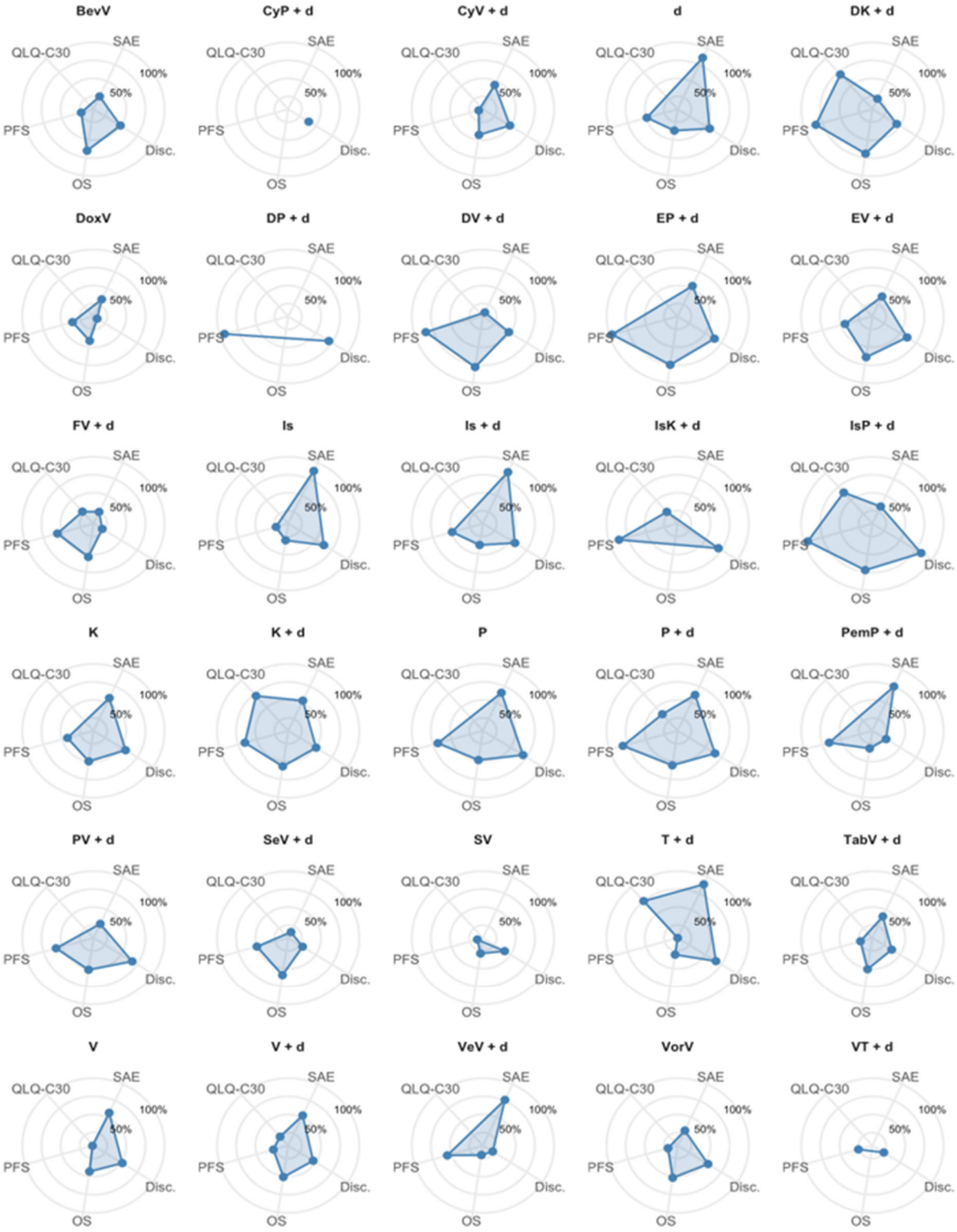


Radar plot of treatment regimens relevant for patients refractory to lenalidomide (R) and bortezomib (V)

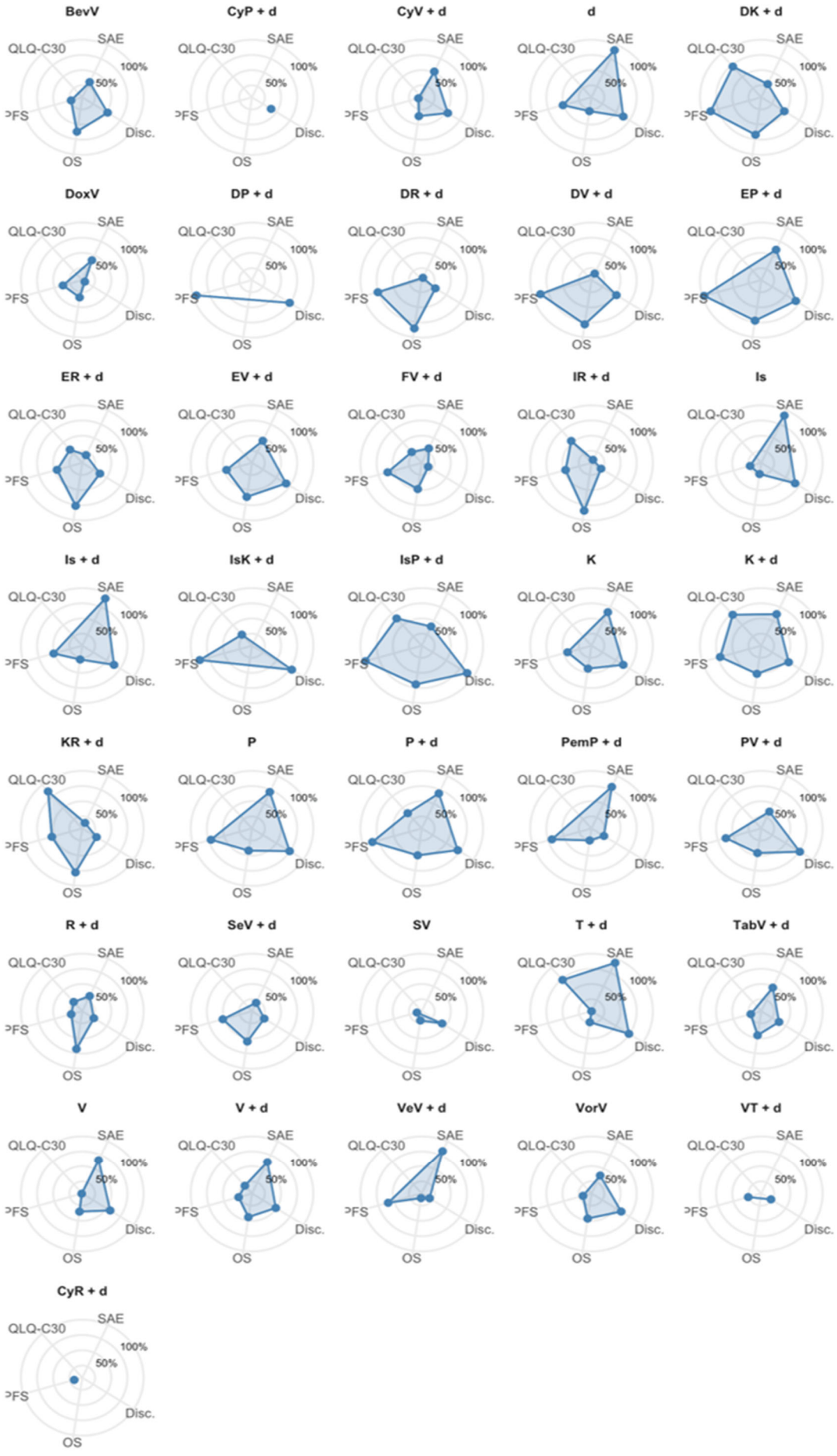
Cy: cyclophosphamide, D: daratumumab, d: dexamethasone, Disc.: discontinuation due to adverse events (risk ratio), E: elotuzumab, Is: isatuximab, K: carfilzomib, OS: overall survival (hazard ratio), P: pomalidomide, Pem: pembrolizumab, PFS: progression-free survival (hazard ratio), QLQ-C30: quality of life (difference in mean score), SAE: severe adverse events (incidence rate ratio), T: thalidomide. The radar plots summarize relative efficacy and safety but do not reflect assessments of the certainty of evidence or results of the health economic analysis.



Radar plot of treatment regimens relevant for patients refractory to bortezomib (V)
Cy: cyclophosphamide, D: daratumumab, d: dexamethasone, Disc.: discontinuation due to adverse events (risk ratio), E: elotuzumab, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, OS: overall survival (hazard ratio), P: pomalidomide, Pem: pembrolizumab, PFS: progression-free survival (hazard ratio), QLQ-C30: quality of life (difference in mean score), R: lenalidomide, SAE: severe adverse events (incidence rate ratio), T: thalidomide. The radar plots summarize relative efficacy and safety but do not reflect assessments of the certainty of evidence or results of the health economic analysis.



Radar plot of treatment regimens relevant for patients refractory to lenalidomide (R)
Bev: bevacizumab, Cy: cyclophosphamide, D: daratumumab, d: dexamethasone, Disc.: discontinuation due to adverse events (risk ratio), Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat, Is: isatuximab, K: carfilzomib, OS: overall survival (hazard ratio), P: pomalidomide, Pem: pembrolizumab, PFS: progression-free survival (hazard ratio), QLQ-C30: quality of life (difference in mean score), S: siltuximab, SAE: severe adverse events (incidence rate ratio), Se: selinexor, T: thalidomide, Tab: tabalumab, V: bortezomib, Ve: venetoclax, Vor: vorinostat. The radar plots summarize relative efficacy and safety but do not reflect assessments of the certainty of evidence or results of the health economic analysis.


BevV
CyP + d
CyV + d
d
DK + d
DoxV
DP + d
DR + d
DV + d
EP + d
ER + d
EV + d
FV + d
IR + d
Is
Is + d
IsK + d
IsP + d
K
K + d
KR + d
P
P + d
PemP + d
PV + d
R + d
SeV + d
SV
T + d
TabV + d
V
V + d
VeV + d
VorV
VT + d
CyR + d
SAE
QLQ-C30
PFS
Disc.
OS
100%
50%

Radar plot of treatment regimens relevant for non-refractory patients

Bev: bevacizumab, Cy: cyclophosphamide, D: daratumumab, d: dexamethasone, Disc.: discontinuation due to adverse events (risk ratio), Dox: doxorubicin, E: elotuzumab, F: panobinostat, I: ixazomib, Is: isatuximab, K: carfilzomib, OS: overall survival (hazard ratio), P: pomalidomide, Pem: pembrolizumab, PFS: progression-free survival (hazard ratio), QLQ-C30: quality of life (difference in mean score), R: lenalidomide, S: siltuximab, SAE: severe adverse events (incidence rate ratio), Se: selinexor, T: thalidomide, Tab: tabalumab, V: bortezomib, Ve: venetoclax, Vor: vorinostat. The radar plots summarize relative efficacy and safety but do not reflect assessments of the certainty of evidence or results of the health economic analysis.

Appendix 12

Relevant cost-effectiveness analysis studies

Table of relevant cost-effectiveness analyses of treatments for relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM)

Author, year (reference)	Treatments	Type	Stage	(Model) info	Utility values	Conclusion
Borg, 2016 (113)	Pom d vs. HiDex	CUA. Societal perspective	RRMM	Discrete event simulation. Three states. model parameters that describe the disease course were populated from the MM-003 trial.	PomDex: 0.65 (pre-progression) PomDex: 0.62 (post-prog) HighDex: 0.61 (pre-progression) HighDex: 0.59 (post/prog)	HIDEX: LYs: 1.12, QALYs 0.65, costs SEK 179,976; Pomd Lys 2.23, QALYs 1.39, cost 767,064, ICER per QALY: Pomd vs. HIDEX: SEK 347072/0.7351 = 798,613 per QALY
Brown, 2013 (114)	Rd vs. dex	CUA	RRMM	Discrete event simulation.	Progressive disease (without treatment response): 0.64 Progressive disease (with response): 0.81	Ld vs. d: 3.22 LY, 2.2 QALYs, ICER: £66,483 LEN/DEX is cost effective compared to dex for MM patients with one prior treatment from NHS perspective.

Author, year (reference)	Treatments	Type	Stage	(Model) info	Utility values	Conclusion
Fragoulakis, 2013 (115)	Rd vs. V	CUA	RRMM	Discrete event simulation.	Non-responders (progressive disease): 0.64, Other response: 0.81	Rd vs. V: ICERs 29,415 euros/LYG; 38,268 euros/QALY. 95% likelihood of being cost-effective at the WHO recommended threshold of 3 times per capita income (= 60,000 euros in Greece).
Hornberger, 2010 (125)	(1) V vs. dex (2) V vs. Rd	CUA	RRMM	Lifetime horizon.	Prior to relapse: 0.81 After relapse: 0.645	Bortezomib (Velcade) vs. Dex: ICER 90,2874/QALY 2010 Swedish kroner. Bortezomib vs. Ldex: cost saving (dominant). Cost-effective from Swedish perspective.
Jakubowiak, 2016 (121)	KRd vs. Rd	CUA	RRMM	PartSA.	Pre-progression (at 1, 3, 6, 12, 18+ cycles): KRd 0.81, 0.818, 0.829, 0.840, 0.851; Rd 0.81, 0.798, 0.808, 0.818, 0.829; Post-progression: KRd 0.664; Rd 0.643	KRd vs. Rd: ICER $107,520/ QALY gained against Rd [RRMM (1–3 prior therapies]. Reimbursement of KRd for patients with RMM may represent an efficient allocation of health care resources in the health care budget.
Møller, 2011 (116)	Rd vs. V	CUA	RRMM	PartSA. States: (on or off	Progressive disease (0.64) was the same as for patients not responding to treatment. All levels of response had the same utility value (0.81). (Utilities from van Agthoven, et al 2004)	ICERs: Len-dex vs. Bortezomib NOK 247,978/QALY; NOK 198,714/LY
Aceituno, 2018 (117)	Rd vs. Vd	CUA	Second line treatment	Markov. Pre-progression on treatment; pre-progression off treatment, progression and death	Pre-progression: 0.81;	ICERs Rd vs. Vd: US$13,886/LY and US$23,565/QALY Lenalidomide in combination with dexamethasone represents a potentially cost-effective alternative for the second-line treatment of RRMM patients who are ineligible for transplantation. Chilean National Health Service perspective

Author, year (reference)	Treatments	Type	Stage	(Model) info	Utility values	Conclusion
Carlson, 2018 (126)	Rd; Vd; KRd; ERd; IRd; FVd; DRd; DVd	CUA	RRMM	PartSA, (based on a Network meta-analysis) with states: progression-free survival (PFS), progressed disease with subsequent treatments, and death.	Progression after 2 years: 0.77; Progression: 0.64 [Taken from Agthoven 2004, CUA intensive chemo vs. ASCT in NDMM stage II/III disease]	2nd line treatment: ICERs US$/QALY vs. Rd:
Jakubowiak, 2017 (122)	Kd vs. Vd	CUA	RRMM	Cycle length: one week	2nd line treatment:	Vd: 792,538, KRd: 211,458, ERd 430,009, IRd 454,684, DRd 187,728, DVd 50,704
Pelligra, 2017 (119)	Pom-d, Dara, Kar)	CUA	RRMM (heavily pre-treated patients - median 5 treatments)	PartSA. Lifetime time horizon.	PFS on treatment: 0.82 (0.78-0.88)	3rd line treatment: ICERs in $/QALY vs. Rd: Vd -853,800, KRd 252,293, ERd: 484,168, IRd: 508,021, PVd: Dominant, DRd: 216,360, DVd: 60.359
Zhang, 2018 (120)	DVd vs. Vd; DRd vs. Rd	CUA	RRMM	4-week cycles.	PFS off treatment: 0.84 (0.82-0.97)	ICER: Kd vs. Vd $121,828/QALY. Kd56 is cost-effective for patients with R/RMM at a willingness-to-pay threshold of$150,000/QALY. Trial data in the model may limit generalizability; however, SEER registry data mitigates this challenge. Kd56 provides additional value in key subgroups and remains cost-effective after steep comparator discounts.
Cai, 2019 (118)	IRd, Rd, VTd vs. Vd	CUA	RRMM	Markov model. time horizon 3 years. Health states: progression-free (PF), post-progression (PP), and death. 28-day cycle.	Progressed: 0.65 (0.62-0.74)	Results over 3 years: Pom-d: incr. LY vs. Dara (+ 0.02) & Car (+0.07) and incr. QALYS of (+0.01 & + 0.05); Cost savings $8,919 vs. Dara, $195 vs. Kar POM-d may be a cost-effective treatment option relative to DARA or KAR in heavily pretreated patients with RRMM in the US.

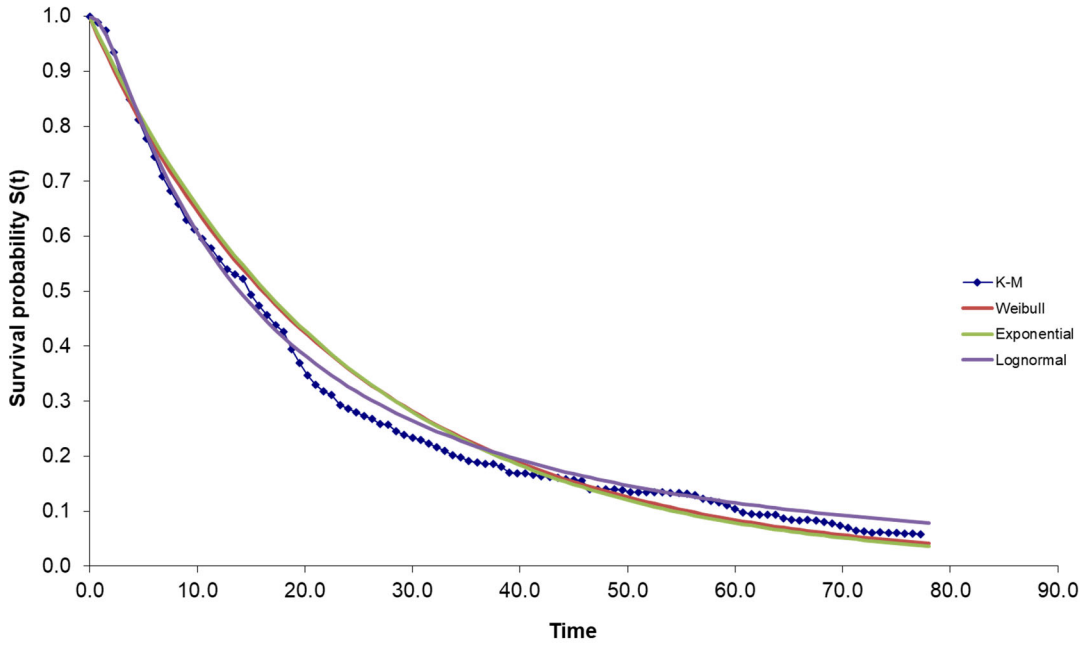
Author, year (reference)	Treatments	Type	Stage	(Model) info	Utility values	Conclusion
Campioni, 2020 (123)	KRd vs. Rd	CUA	RRMM	Semi-Markov. 10-year follow up. Stage length 4 weeks. States: PFS, progression and death.	3rd-line treatment:	ICERs: DVd vs. Vd US$284,180/QALY; DRd vs. Rd $1,369,062/QALY. 37% reduction in price of daratumumab required in combination with Vd to meet US WTP of $50,000. No amount of discount would make DRd cost-effect at US WTP
Wong, 2021 (124)	DRd vs. Rd	CUA	RRMM	Markov model. 10 yrs. States: PFS, progressed survival (PS), and death. [Chinese study]	PFS on treatment: 0.65 (0.52-0.78)	ICERS (vs. Vd) VTd: US$78,342/QALY; Rd: $52,713/QALY; IRD: $94,455/QALY; IRd vs. Rd: $228,030/QALY. Vd is considered cost-effective in China. Rd is an option for patients refractory to bortezomib.

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: panobinostat (Farydak), HighDex: high dose dexamethasone I: ixazomib, ICER: incremental cost effectiveness ratio, Is: isatuximab, K: carfilzomib (Kyprolis), P: pomalidomide, R: lenalidomide (Revlimid), T: thalidomide, V: bortezomib (Velcade). CUA: cost-utility analysis, PartSA: Partitioned Survival Analysis, PFS: progression-free survival, QALY: quality adjusted life years, RRMM: relapsen and/or refractory multiple myeloma, WTP: willingness-to-pay

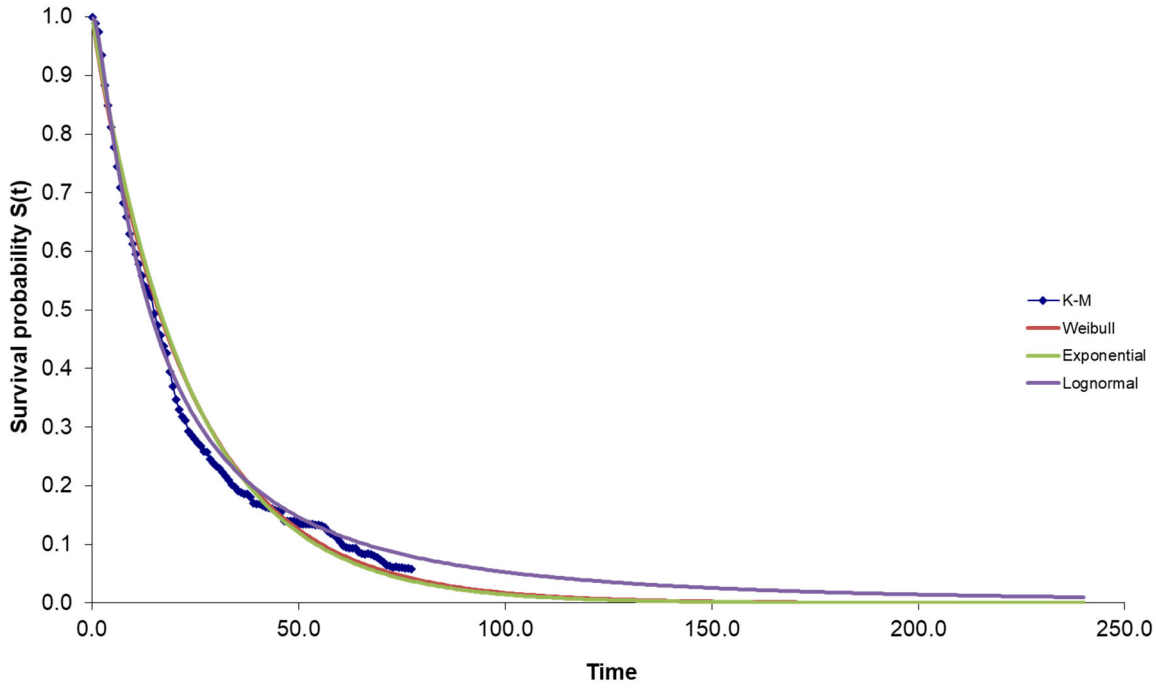
Appendix 13

Progression-free and overall survival curves for reference treatments

Survival curves for [R + d]

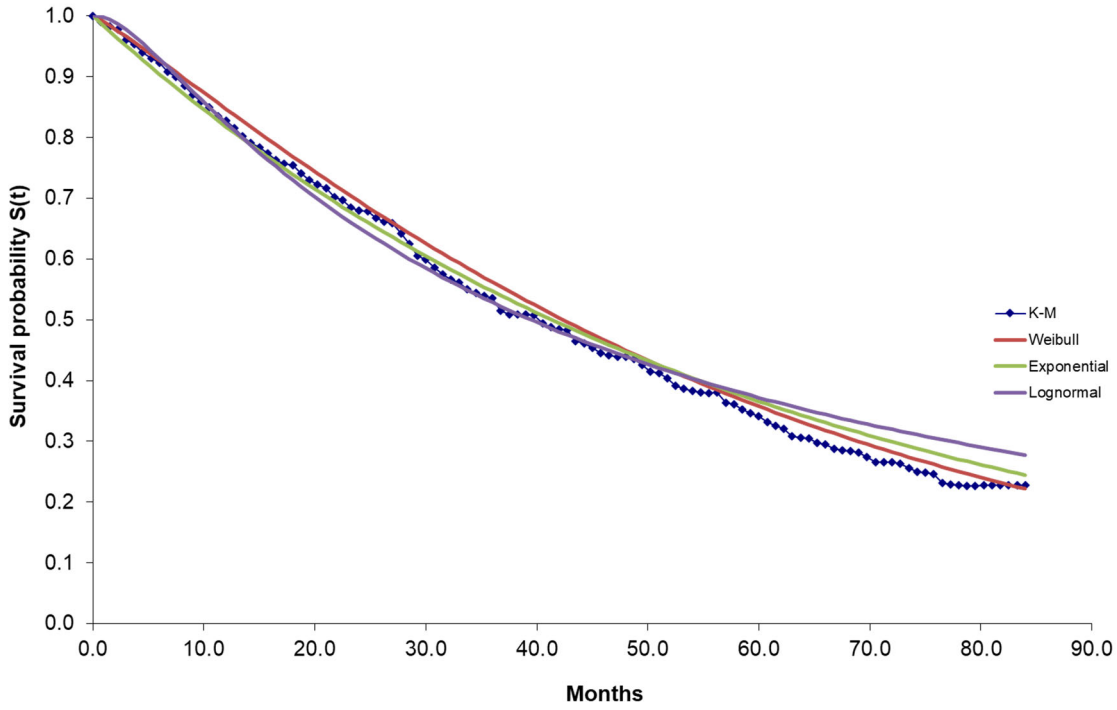


Progression free survival curve for [R + d] (months)
d: dexamethasone, R: lenalidomide (Revlimide)

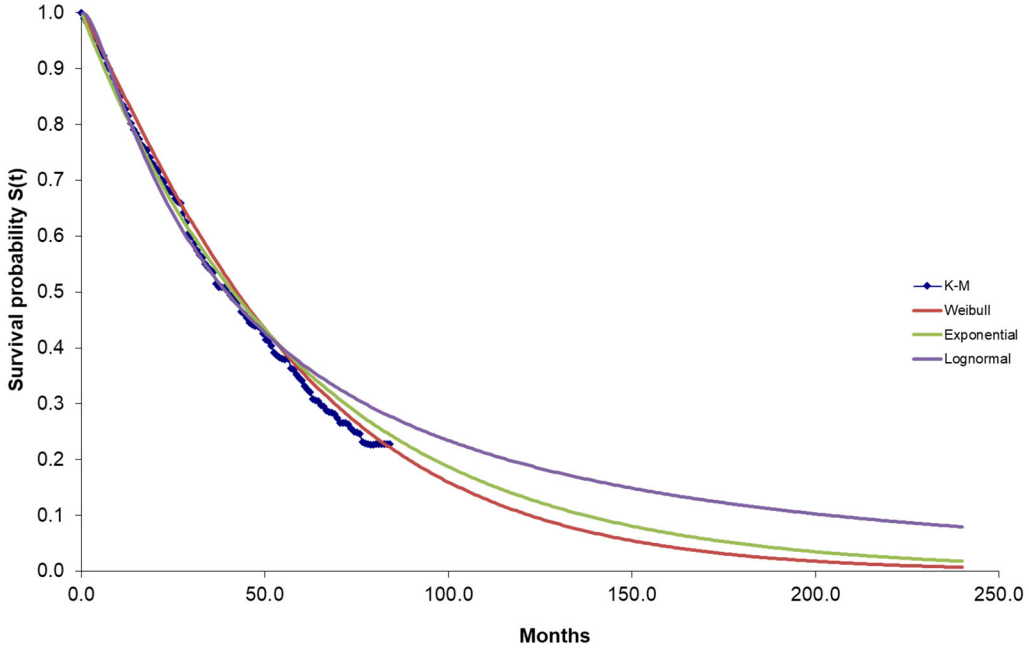


Progression free survival curve with extended time extrapolations for [R + d] (months)

d: dexamethasone, R: lenalidomide (Revlimide)



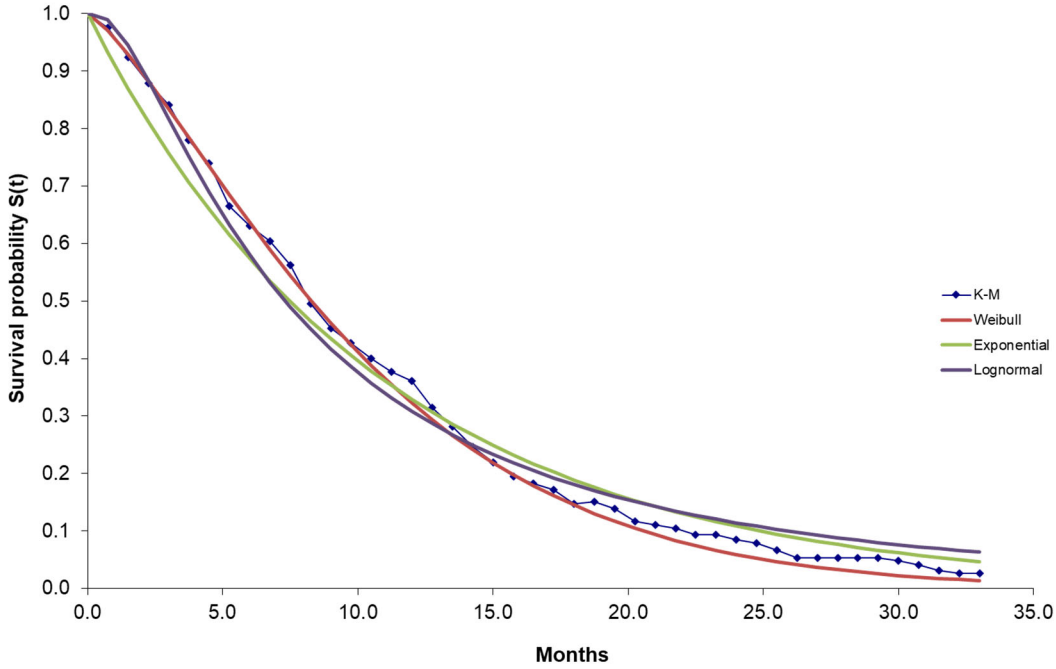
Overall survival curve for [R + d] (months)
d: dexamethasone, R: lenalidomide (Revlimide)



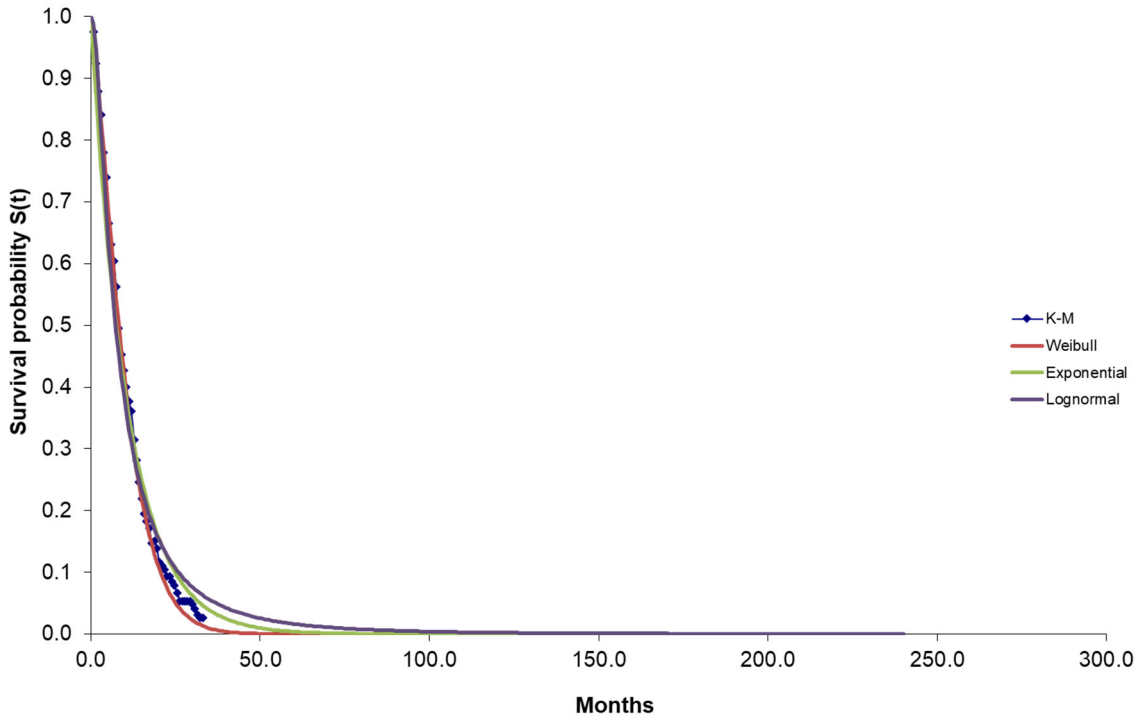
Overall survival curve with extended time extrapolations for [R + d] (months)[15]
d: dexamethasone, R: lenalidomide (Revlimide)

[15] The lognormal distribution overestimated the survival probabilities at the end of time horizon as the curve flattens. Pateints in the trial used for R+d were dead at the end of the trial period, therefore, based on the AIC and visual inspection the Weibull distribution was found to be a better fit for the reference.
234

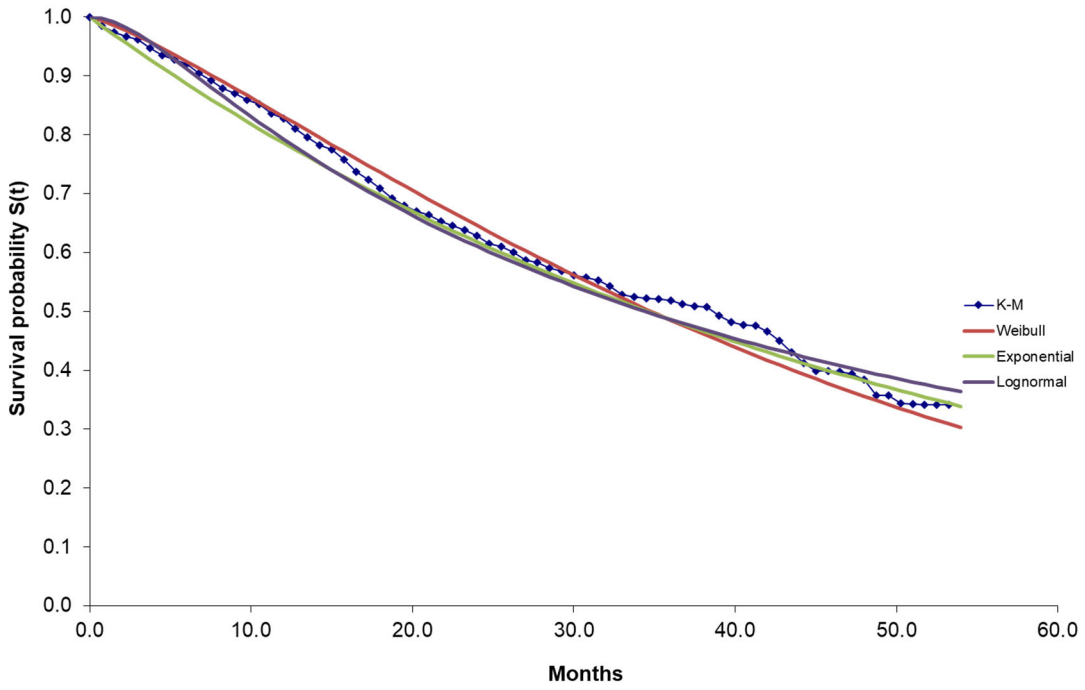
Survival curves for [V + d]



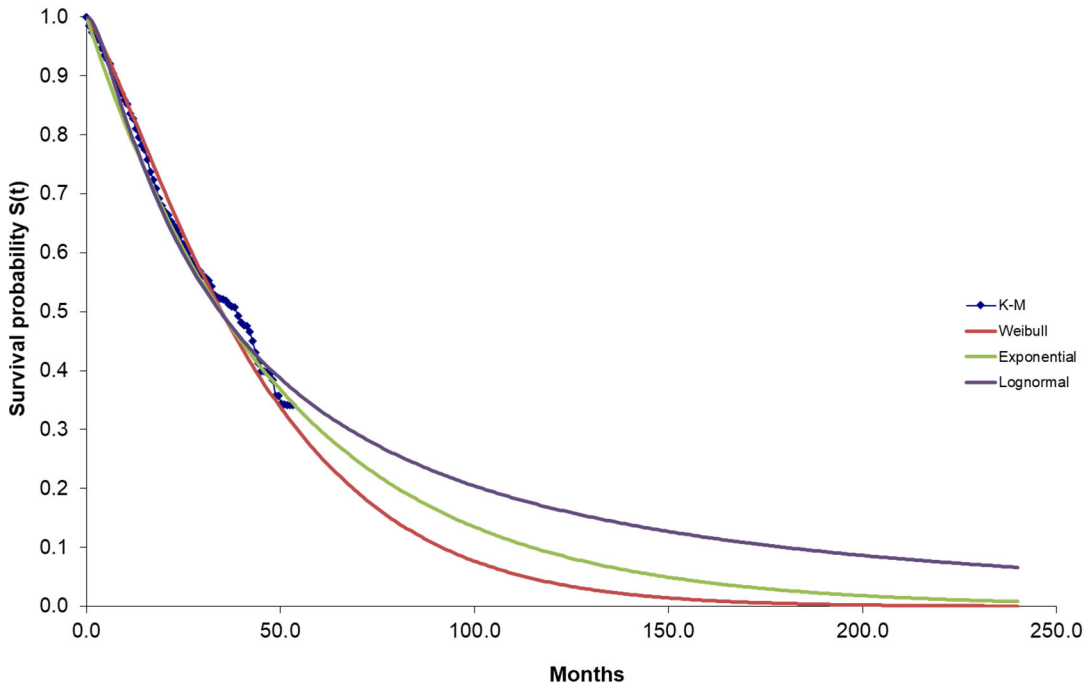
Progression free survival curve for [V + d] (months)
d: dexamethasone, V: bortezomib (Velcarde)



Progression free survival curve with extended time extrapolations for [V + d] (months)
d: dexamethasone, V: bortezomib (Velcarde)



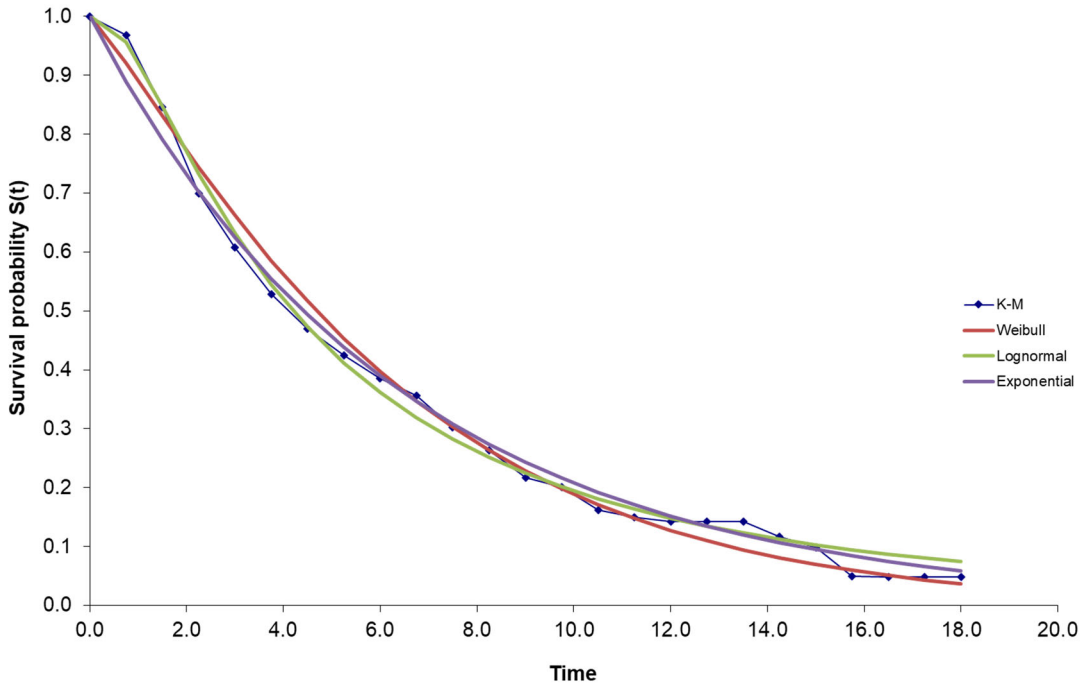
Overall survival curve for [V + d] (months)
d: dexamethasone, V: bortezomib (Velcarde)



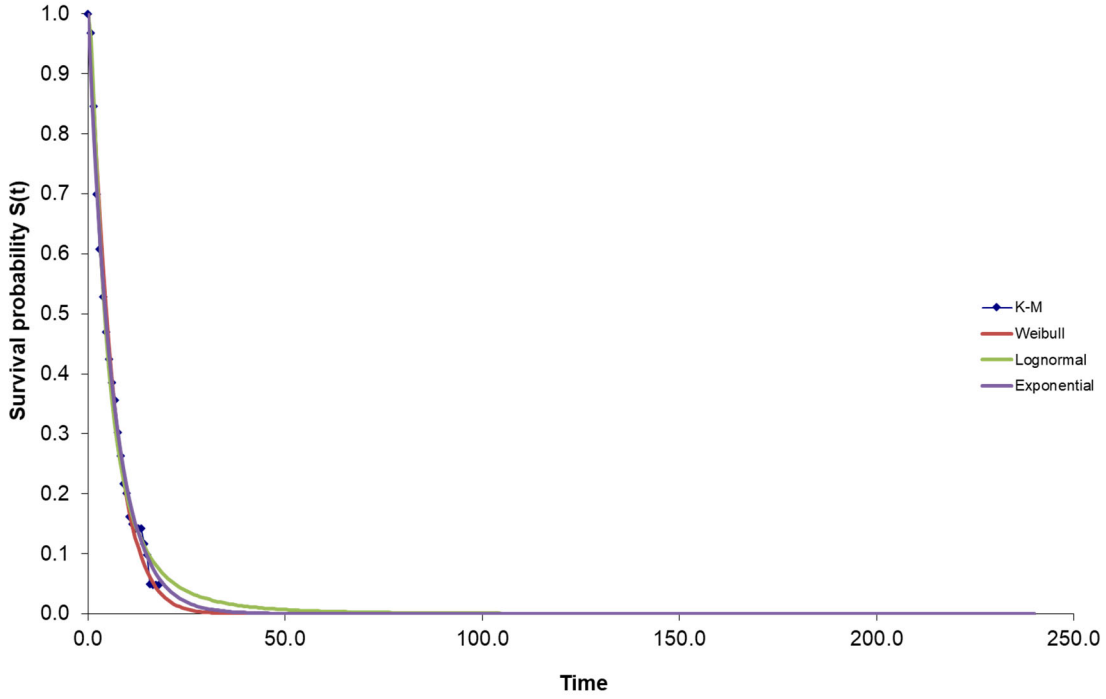
Overall survival curve with extended time extrapolations for [V + d] (months)[16]
d: dexamethasone, V: bortezomib (Velcarde)

[16] The lognormal distribution overestimated the survival probabilities at the end of time horizon as the curve flattens. Pateints in the trial used for V+d were dead at the end of the trial period, therefore, based on the AIC and visual inspection the Weibull distribution was found to be a better fit for the reference.

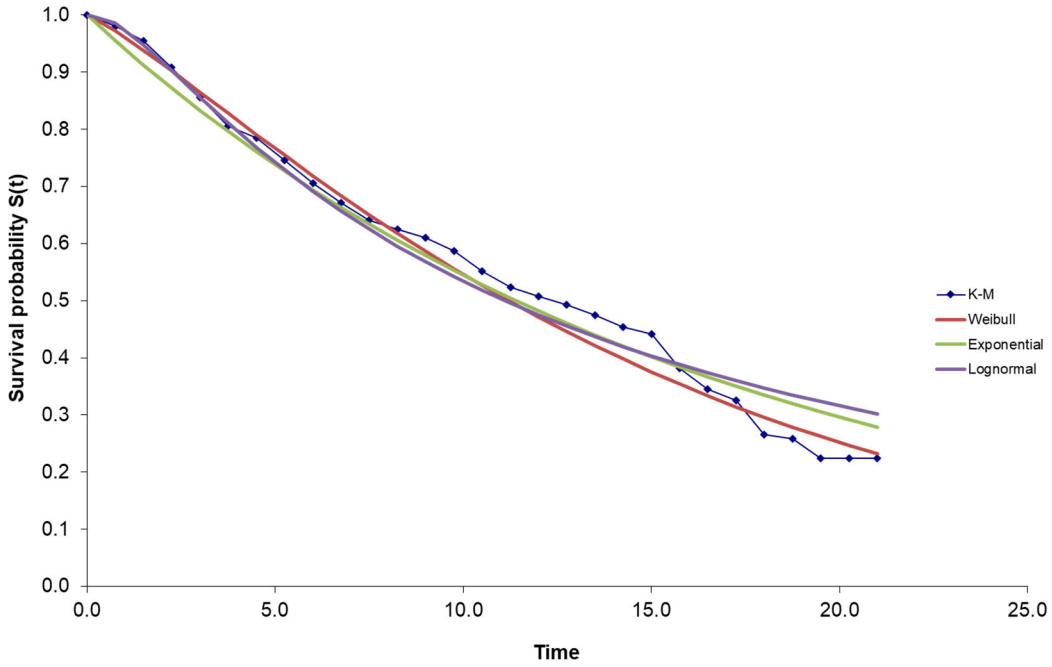
Survival curves for [P + d]



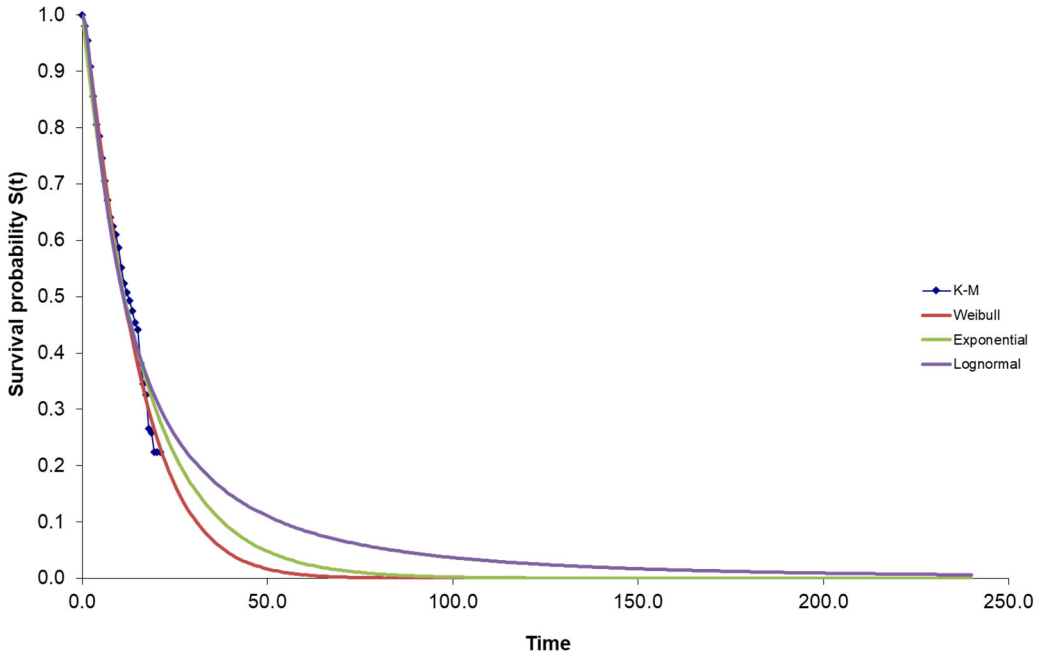
Progression free survival curve for [P + d] (months)
d: dexamethasone, P: pomalidomide



Progression free survival curve with extended time extrapolations for [P + d] (months)
d: dexamethasone, P: pomalidomide



Overall survival curve for [P + d] (months)
d: dexamethasone, P: pomalidomide



Overall survival curve with extended time extrapolations for [P + d] (months)[17]
d: dexamethasone, P: pomalidomide

[17] The lognormal distribution overestimated the survival probabilities after the the end trial time period for P+d. The patients were dead at the end of the trial period, therefore, based on the AIC and visual inspection the Weibull distribution was found to be a better fit for the reference.

Akaike Information Criteria for reference curves

Summary of Akaike Information criteria (AIC) for all reference treatments

Distribution	Rate (TreeAge)	Shape (TreeAge)	AIC Weibull	AIC Lognormal	AIC Exponential
	[R + d]				
Weibull (PFS)	0.04667	0.97	2218	2197	2217
Weibull (OS)	0.00996	1.1325	2408	2428	2412
	[V + d]				
Weibull (PFS)	0.042427	1.321	1909	1881	1909
Weibull (OS)	0.008471	1.2407	2878	2931	2891
	[P + d]				
Weibull (PFS)	0.11567	1.159	1478	1457	1483
Weibull (OS)	0.039298	1.1876	1200	1203	1204

The table provides the Akaike information criteria for all reference treatment curves according to the distribution of interest and the Weibull shape and scale parameter used to extrapolate survival functions. AIC: Akaike information criteria, d: dexamethasone, OS: overall survival, PFS: progression-free survival, R: lenalidomide (Revlimide), V: bortezomib (Velcade).

Point Calibration for reference curves

Summary of point calibration process on the Kaplan Meier plots for survival curves.

Time in Months	Number at risk = (Total – Censored patients – Events)	Events = At risk x (1 – HZ (t))	Censored patients	Event/At risk	Survival(t) (KM data) or S(t-1) x (1-(Event/Number at risk))	HZ (t)= S(t)/S(t-1)
0	325	0	(325-287) = 38	0	1	0
6	287	(287 x (1 – 0.923) = 22	287 – (255+22) = 10	0.077 or (1 – 0.923)	0.923	0.923/1 = 0.923
12	255	255 x (1 – 0.8969) = 26	255 – (26 + 228) = 1	0.103 or (1 – 0.8969)	0.828	0.828/0.923 = 0.8969
18	228	228 x (1 – 0.9109) = 20	228 – (20 + 208) = 0	0.0891 or (1 – 9109)	0.754	0.754/0.828 = 0.9109
X + 6 months	…	…	…	…	…	…

T= time, S= survival function of time, X= month, HZ= hazard as function of time

The table provides the steps undertaken to improve the accuracy of point estimates from the Kaplan Meier data extracted from the Web plot digitizer, the censored patients and events were calculated to ensure that the empirical survival probabilities were consistent with the points extracted from the web plot digitizer

Appendix 14

Cost Effectiveness Frontiers for all subgroups

Cost effectiveness frontier [R + d]



Cost effectiveness frontier [R + d]
The joined line represents all strategies that are not dominated by other treatments, dominated strategies and extendedly dominated strategies are presented separately from the frontier, see legend for further information. D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, I: ixazomib, K: carfilzomib, R: lenalidomide

Cost effectiveness frontier [V + d]



Cost effectiveness frontier [V + d]
The joined line represents all strategies that are not dominated by other treatments, dominated strategies and extendedly dominated strategies are presented separately from the frontier, see legend for further information. D: daratumumab, d: dexamethasone, F: panobinostat, I: ixazomib, K: carfilzomib, P_ pomalidomide, V: bortezomib

Cost effectiveness frontier [P + d]



Cost effectiveness frontier [P + d]
The joined line represents all strategies that are not dominated by other treatments, dominated strategies and extendedly dominated strategies are presented separate from the frontier, see legend for further information. d: dexamethasone, E: elotuzumab, Is: isatuximab, P: pomalidomide

Cost Effectiveness Acceptability Frontiers for all subgroups

Cost effectiveness acceptability Frontier for [R + d]



Cost effectiveness acceptability Frontier for [R + d]
The graph presents strategies (i.e., treatments) that are cost effective at a certain willingness to pay threshold, as opposed to a Cost effectiveness acceptability curve that presents all strategies and their respective probability of cost effectiveness at a certain willingness to pay. D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, I: ixazomib, K: carfilzomib, R: lenalidomide

Cost effectiveness acceptability Frontier for [V + d]



Cost effectiveness acceptability Frontier for [V + d]
The graph presents strategies (i.e., treatments) that are cost effective at a certain willingness to pay threshold, as opposed to a Cost effectiveness acceptability curve that presents all strategies and their respective probability of cost effectiveness at a certain willingness to pay. D: daratumumab, d: dexamethasone, F: panobinostat, K: carfilzomib, P: pomalidomide, V: bortezomib

Cost effectiveness acceptability Frontier for [P + d]



Cost effectiveness acceptability Frontier for [P + d]

The graph presents strategies (i.e., treatments) that are cost effective at a certain willingness to pay threshold, as opposed to a Cost effectiveness acceptability curve that presents all strategies and their respective probability of cost effectiveness at a certain willingness to pay. d: dexamethasone, E: elotuzumab, Is: isatuximab, P: pomalidomide

Deterministic results for all subgroups

Cost effective analysis for reference group [R + d]

Strategy	Cost (NOK)	Incr Cost (NOK)	Effect (QALYs)	Incr. effect	ICER (NOK)	ICER vs	Effect (Life-years)
R + d	[redacted]		2.90				4.00
IR + d	[redacted]	[redacted]	3.71	0.81	[redacted]	R + d	5.18
KR + d	[redacted]	[redacted]	3.45	- 0.26	[redacted]	IR + d	4.74
ER + d	[redacted]	[redacted]	3.34	- 0.37	[redacted]	IR + d	4.61
DR + d	[redacted]	[redacted]	4.08	0.37	[redacted]	IR + d	5.48

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, I: ixazomib, ICER: incremental cost-effectiveness ratios, Incr.: incremental, K: carfilzomib (Kyprolis), NOK: Norwegian krone, QALY: Quality adjusted life year. R: lenalidomide (Revlimide). The ICER values were rounded to the nearest thousand for easier visual comparisons, the strategies relevant to ICER calculation are also presented in the table.

Cost effective analysis for reference group [V + d]

Strategy	Cost (NOK)	Incr Cost (NOK)	Effect (QALYs)	Incr effect	ICER (NOK)	ICER vs	Effect (Life-years)
V + d	[redacted]		2.24				3.25
FV + d	[redacted]	[redacted]	2.38	0.14	[redacted]	V + d	3.39
PV + d	[redacted]	[redacted]	2.32	- 0.06	[redacted]	FV + d	3.28
K + d	[redacted]	[redacted]	2.49	0.11	[redacted]	FV + d	3.51
DV + d	[redacted]	[redacted]	3.48	1.24	[redacted]	V + d	4.91
DK + d	[redacted]	[redacted]	3.07	- 0.41	[redacted]	DV + d	4.29

D: daratumumab, d: dexamethasone, E: elotuzumab, F: pomalidomide, ICER: incremental cost-effectiveness ratios, Incr.: incremental, K: carfilzomib (Kyprolis), NOK: Norwegian krone, P: pomalidomide, QALY: Quality adjusted life year, V: bortezomib (Velcade). The ICER values were rounded to the nearest thousand for easier visual comparisons, the strategies relevant to ICER calculation are also presented in the table.

Cost effective analysis for reference group [P + d]

Strategy	Cost (NOK)	Incr Cost (NOK)	Effect (QALYs)	Incr effect	ICER (NOK)	ICER vs	Effect (Life-years)
P + d	[redacted]		0.81				1.15
EP + d	[redacted]	[redacted]	1.20	0.39	[redacted]	P + d	1.70
IsP + d	[redacted]	[redacted]	1.09	- 0.12	[redacted]	EP + d	1.56

d: dexamethasone, E: elotuzumab, ICER: incremental cost-effectiveness ratios, Incr.: incremental, Is: isatuximab, NOK: Norwegian krone, P: pomalidomide, QALY: Quality adjusted life year. The ICER values were rounded to the nearest thousand for easier visual comparisons, the strategies relevant to ICER calculation are also presented in the table.

Appendix 15

Progress log

Date	Action
27.05.2019	Commission given from the Regional Health Authorities to the Norwegian Institute of Public Health to perform a full HTA on the pharmacological treatment of multiple myeloma
18.11.2019	Start-up meeting with clinical experts and patient representative
16.12.2019	Sub-commission given from the Regional Health Authorities to the Norwegian Institute of Public Health to perform an evidence-mapping of different multiple myeloma populations
20.03.2020	Evidence-mapping submitted to the Regional Health Authorities
30.03.2020	Commission given from the Regional Health Authorities to the Norwegian Institute of Public Health to perform a full HTA on the pharmacological treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma
10.09.2021	Report draft efficacy and safety - sent to internal reviewer
25.10.2021	Report draft efficacy and safety - sent to clinical experts for review
22.11.2021	The Norwegian Institute of Public Health informed the Regional Health Authorities about the negative review by the clinical expert, and the subsequent need to revise the set-up and analysis in the report
06.07.2022	Report draft efficacy and safety – sent to external reviewers and clinical expert
16.12.2022	Report draft health economic evaluation – sent to external reviewers and clinical expert.
24.02.2023	Report draft sent to department director for approval
01.03.2023	Report submitted to Commissioning Forum

Published by the Norwegian Institute of Public Health
March 2023
P.O.B 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: + 47-21 07 70 00
The report can be downloaded as pdf
at www.fhi.no/en/publ/

Saksnummer: 059-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	08.03.2023

Oppdragene: Bruk av robotassistert kirurgi ved prostatektomi (ID2022_131), hysterektomi (ID2022_132) og proktektomi (ID2022_133). Status for arbeidet. Muntlig orientering ved Folkehelseinstituttet.

Hva saken omhandler

- Bestillerforum for nye metoder gav i sitt møte den 29. september 2022 tre oppdrag om fullstendig metodevurdering for bruken av robotassistert kirurgi. Følgende står i prokollen fra Bestillerfroums møte (26.09.2022), sak 169-22:

  «Det er behov for en strategisk tilnærming for innføring og bruk av roboter i spesialisthelsetjenesten i Norge.

  Beslutning
  Bestillerforum for nye metoder utkvitterer notatet om robotassistert kirurgi: "Kartlegging av kunnskapsgrunnlag for videre strategiarbeid".*

  Fullstendige metodevurderinger gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for bruk av robotassistert kirurgi ved prostatektomi (ID2022_131), hysterektomi (ID2022_132) og proktektomi (ID2022_133). Sykehusinnkjøp HF bistår i arbeidet. Folkehelseinstituttet rapporterer status for arbeidet med metodevurderingene til Bestillerforum om et halvt år.»

- I Bestillerforums møte 20. mars skal Folkehelseinsuttet informere kort om status for arbeidet med oppdragene.

Saksnummer: 060-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	10.03.2023

Presisering av navn på metoder og oppdrag fra Bestillerforum: ID2021_096, ID2020_041, ID2020_042, ID2022_009, ID2021_143 og ID2022_033. Notat fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for Nye metoder.

Hva saken omhandler i korte trekk

Det kan gjennom MT-prosessen bli endringer i den indikasjon som firma først søkte om markedsføringstillatelse (MT) på og den indikasjon som blir godkjent. Det er behov for å presisere navn på metoder/oppdrag slik at det er tydelig hva som er til vurdering. Orienterer Bestillerforum for nye metoder her om at følgende presisering(er) er foretatt:

Følgende bestilling/-er har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT-godkjennelse:

ID2021_096 Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 30.08.2021:
En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enfortumab vedotin til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble den 08.02.2023 endret til:
En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer**.** Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2020_041 Bulevertide til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom som er HDV-RNA positive i plasma (eller serum).

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 30.08.2020:
En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bulevirtide til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom.

Dette ble den 23.02.2023 endret til:
En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for bulevertide til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom som er HDV-RNA positive i plasma (eller serum).

ID2020_042 Esketamin (Spravato) i kombinasjon med oral antidepressiv behandling til voksne med en moderat til alvorlig episode av klinisk depresjon, som akutt korttidsbehandling for rask reduksjon av depressive symptomer, som basert på klinisk vurdering utgjør en psykiatrisk nødsituasjon

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 31.08.2020:
En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for esketamin (Spravato) for rask reduksjon av depresjonssymptomer hos voksne med en moderat til alvorlig depresjonsepisode av MDD med tilstedeværelse av selvmordstanker med intensjon.

Dette ble den 09.02.2023 endret til:
En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for esketamin (Spravato) i kombinasjon med oral antidepressiv behandling til voksne med en moderat til alvorlig episode av klinisk depresjon, som akutt korttidsbehandling for rask reduksjon av depressive symptomer, som basert på klinisk vurdering utgjør en psykiatrisk nødsituasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2022_009 Tebentafusp til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 17.01.2022:
En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tebentafusp til behandling av HLA-A*02:01 positive voksne pasienter med ikke-resektabel eller metastatisk uvealt melanom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble den 23.02.2023 endret til:
En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tebentafusp som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2021_143 Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 13.12.2021:
En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ciltacabtagene autoleucel til behandling av relapserende og refraktær myelomatose etter minst tre tidligere behandlinger. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble den 23.02.2023 endret til
En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2022_033 Brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastiskt storcellet T-cellelymfom som mottatt minst en systemisk tidligere behandling.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 14.02.2022:
En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastiskt storcellet T-cellelymfom som mottatt minst en tidligere behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS **(**ID2022_033**).**
Firma bes om å sende inn data som belyser effekt og sikkerhet basert på et lavere antall behandlingssykluser enn det som ble benyttet i studien som lå til grunn for forrige metodevurdering (ID2017_075).

Dette ble 08.03.2023 endret til:
En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant anaplastiskt storcellet T-cellelymfom som mottatt minst en **systemisk** tidligere behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS (ID2022_033**).** Firma bes om å sende inn data som belyser effekt og sikkerhet basert på et lavere antall behandlingssykluser enn det som ble benyttet i studien som lå til grunn for forrige metodevurdering (ID2017_075).

Saksnummer: 061-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.03.2023

Informasjon om sak (039-2023) i Interregionalt fagdirektørmøte: «Rekruttering av fageksperter fra helseforetakene til metodevurderingsarbeid i Nye metoder – Status for arbeid i henhold til ny rutine og forslag til tiltak»

Hva saken omhandler
Interregionalt fagdirektørmøte behandlet saken «*Rekruttering av fageksperter fra helseforetakene til metodevurderingsarbeid i Nye metoder – Status for arbeid i henhold til ny rutine og forslag til tiltak*» (039-2023) i sitt møte den 13. februar. Saken var meldt inn av sekretariatet for nye metoder. Bestillerforum mottar saksfremlegg, foreløpig konklusjon og informasjon om gjennomført oppfølging til orientering.

Saksfremlegg
Sekretariatet for nye metoder utarbeidet et saksfremlegg (vedlegg 1) til Interregionalt fagdirektørmøte den 13. februar. Informasjonen i saksfremlegget og konklusjonen fra fagdirektørmøtet hører tett sammen med arbeidet i Nye metoder og det er således viktig at alle aktørene i Nye metoder er orientert om dette.

Uttrekk fra foreløpig versjon av protokollen (vedlegg 2) fra møtet har følgende konklusjon:

«Fagdirektørene presiserer følgende:
- Sekretariatet for nye metoder løfter oppdrag med utilstrekkelig rekruttering fortløpende til Interregionalt fagdirektørmøte. Fagdirektørene følger opp i linjen, og rekrutterte fageksperter meldes inn til sekretariatet i henhold til etablert prosedyre.
- RHF-ene er ansvarlige for å ha en rekrutteringsfunksjon som er tilpasset behovene til rekrutteringsprosessen i Nye metoder. Når samarbeidsrutinen med Legeforeningen trer i kraft (planlagt fra mars 2023), må funksjonen også kunne følge opp forslag fra fagmedisinske foreninger som formidles fra sekretariatet.
- Fagdirektørene ber sekretariatet for Nye Metoder bistå med informasjonsmateriell som kan benyttes i rekrutteringsarbeidet lokalt.
- Fagekspertinvolvering skal ivaretas i arbeidet med videreutvikling av Nye metoder.»

Sekretariatet har som svar på oppgaven med å utarbeide informasjonsmateriell utarbeidet to dokumenter som har ledere og ansatte i HF-ene som hovedmålgruppe:
1. En «Onepager» med informasjon om Nye metoder og bidrag fra fagpersoner på ulike trinn i prosessen. (Vedlegg 3)
2. En presentasjon (PPT- format) som kan tilpasses lokale forhold i RHF-ene.

Fagdirektørene og andre representanter for RHF-ene (RHF-koordinatorene for eksempel) skal kunne bruke onepageren og en tilpasset versjon av presentasjonen i informasjonsarbeid.

Tilgrensende informasjon
I tilknytning til ikrafttredelsen av samarbeidsavtalen med Legeforeningen den 1. mars oppdaterte

sekretariatet både nettartikkelen «Fageksperter» på nyemetoder.no, og informasjonsskrivet (v 6.0) som brukes av RHF-ene i rekrutteringsarbeidet (vedlegg 4.)

Vedlegg

1. Saksfremlegg. Interreg. fagdir.møte sak 039-2023 med vedlegg
2. Konklusjon fra fagdirektørene. Uttrekk fra foreløpig protokoll sak 039-2023.
3. Onepager. Nye metoder og fagkompetanse fra HF-ene. 03.03.2023. v 1.0
4. Informasjonsskriv: Informasjon til fageksperter og ledere v. 6.0

Saksfremlegg til interregionalt fagdirektørmøte

Til:	Interregionalt fagdirektørmøte
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	01.02.2023
Saksbehandler:	Sekretariatet for Nye metoder

Type sak (sett kryss)					
Utkvittering/avklaringssak:		Utsendt til informasjon:		Styringsgruppemøte:	
Temasak:		Unntatt offentlighet: (*hvis ja, angi §*)			

Prosess (*saksnr og dato)*	
Tidligere behandlet i interregionalt fagdirektørmøte:	

Sak 039-2023

Rekruttering av fageksperter fra helseforetakene til metodevurderingsarbeid i Nye metoder – Status for arbeid i henhold til ny rutine og forslag til tiltak

Hva saken omhandler i korte trekk

Formålet med dette notatet er å formidle statistikk for rekruttering av fageksperter til metodevurderinger i Nye metoder for 2022, samt løfte noen utfordringer og mulige tiltak basert på erfaringer fra rekrutteringsarbeidet. Kommende endringer, som innføring av ny samarbeidsrutine med Legeforeningen, aktualiserer dette ytterligere.

Oppsummert ser Sekretariatet særlig behov for å kunne løfte oppdrag hvor det er utilstrekkelig rekruttering fortløpende til Interregionalt fagdirektørmøte. Sekretariatet foreslår også at de regionale helseforetakene (RHF-ene) sørger for at det gjennomføres informasjonsarbeid mot lederlinjen i helseforetakene (HF-ene).

Foreslåtte tiltak har som mål å effektivisere rekrutteringsprosessen. Bedre kjennskap til Nye metoder kan spare tid og øke medvirkningen, noe som igjen kan øke kvaliteten på beslutningsgrunnlagene.

Bakgrunn for saken

Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) fulgte i 2022 opp evalueringen av Nye metoder ved å gi RHF-ene og de andre aktørene oppdrag om videreutvikling av systemet. Et av oppdragene gjelder «tiltak for økt klinikerinvolvering».

I februar 2022 gikk Nye metoder over til ny rutine for rekruttering av fageksperter til metodevurderingsarbeidet[1]. Vedlegg 1 beskriver rekrutteringsprosessen og ansvaret til RHF-ene og utrederne. Ny rutine endret ikke på ansvarsforholdet mellom utreder og RHF-ene, men innebar en overgang til rekruttering i linjen til hvert enkelt oppdrag. Det er siden oppstart av rutinen rekruttert 113 fageksperter til totalt 56 oppdrag. Vedlegg 2 presenterer statistikk for rekrutteringen i 2022 med tall per region.

[1] Bestillerforum for nye metoder besluttet i januar 2022 å innføre en ny rutine for rekruttering av fageksperter til metodevurderingsarbeidet (sak 015-22).

I oktober forelå det en intensjonsavtale mellom RHF-ene og Legeforeningen om rekruttering og involvering av fageksperter fra de fagmedisinske foreningene i prosesser i Nye metoder. Tilhørende samarbeidsrutine er planlagt iverksatt i mars 2023. Fra mars vil forespørsler om rekruttering som RHF-ene mottar fra sekretariatet også inneholde forslag om personer som de fagmedisinske foreningene har spilt inn. Det er fortsatt RHF-ene som skal rekruttere fageksperter. Vedlegg 3 inneholder Samarbeidsrutinen med Legeforeningen som beskriver rekrutteringsprosessen.

Det er ønskelig at tilstrekkelig antall fageksperter med relevant kompetanse er rekruttert før arbeidet med et oppdrag/metodevurdering begynner hos Statens legemiddelverk (SLV) og Folkehelseinstituttet (FHI).

Saksfremstilling

Dagens rutine for rekruttering fungerer i hovedsak etter hensikten. Basert på vedlagte statistikk og erfaringer fra 2022, peker sekretariatet på enkelte utfordringer der fagdirektørene bes vurdere å gjennomføre tiltak.

- **Oppdrag med utilstrekkelig rekruttering løftes fortløpende til Interregionalt fagdirektørmøte.**
  I enkelte saker er det krevende å komme i mål med rekrutteringen. Dagens praksis med å løfte slike saker til Bestillerforum for nye metoder er ikke hensiktsmessig.

  I cirka 10% av oppdragene i 2022 ble rekrutteringen avsluttet med det SLV oppfattet som et minimum for å få gjennomført metodevurderingene. SLV er tydelige på at dette har vært uheldig og har gitt en større usikkerhet i beslutningsgrunnlaget.

  Når saker med utilstrekkelig rekruttering løftes, har fagdirektørene mulighet til å fordele arbeidsbelastningen mellom RHF-ene og følge opp underliggende HF for å sikre nødvendig rekruttering.

- **RHF-ene har ansvar for å ha en hensiktsmessig rekrutteringsfunksjon**
  Sekretariatet har erfart at noen av de rekrutteringsansvarlige kontaktene i RHF-ene mangler tilgang til oversikter over relevante fagmiljøer og ledere i de underliggende HF-ene. I Nye metoder gis det mange ulike typer oppdrag innenfor et stort antall fagområder. Når samarbeidsrutinen trer i kraft, må funksjonen også kunne følge opp forslag fra de fagmedisinske foreningene.

  RHF-ene har rigget rekrutteringsfunksjonen på forskjellige måter og må vurdere eventuelle behov for tiltak.

- **Fagdirektørene gjennomfører informasjonsarbeid i respektive RHF**
  Det er tidligere pekt på behov for bedre informasjon og forankring om Nye metoder til ledere i HF-ene (bl.a. oppdrag etter heldagsmøtet i 2021). Erfaringen viser at det fortsatt er for lite kunnskap om Nye metoder, ansvarsforhold og forventinger til bidrag. Informasjonstiltak mot lederlinjen bør prioriteres for å få større grad av medvirkning og flere fageksperter med relevant kompetanse.

- For å gi informasjon som er tilpasset lokale forhold og oppnå god forankring i lederlinjen, bør hvert RHF sørge for gjennomføring av informasjonsarbeid i sin region. Det er utarbeidet et felles nasjonalt informasjonsskriv og en presentasjon. Disse er tilgjengelige hos sekretariatet ved behov.

Spesielle forhold interregionalt fagdirektørmøte bør være kjent med

Denne saken har fokus på å informere om status for *rekruttering av fageksperter til metodevurderingsarbeidet*. Behov for ytterligere arbeid og tiltak relatert til involvering av fageksperter/fagpersoner i Nye metoder mer generelt er ikke omtalt nærmere her. I tilknytning til implementering av tiltakene fra rapporten om *Raskere saksbehandling* vil det bl.a. bli behov for å foreta tilpasninger i arbeidet med å innhente innspill fra ansatte i HF-ene til Nye metoder.

Omdømme

Bedre kjennskap til Nye metoder kan spare tid og øke medvirkningen fra de ansatte i HF-ene. Dette kan øke kvaliteten på beslutningsgrunnlagene og kan derved også bidra til å øke tilliten og omdømmet til Nye metoder.

Forslag til konklusjon:

Fagdirektørene presiserer følgende:

- Sekretariatet for nye metoder løfter oppdrag med utilstrekkelig rekruttering fortløpende til Interregionalt fagdirektørmøte. Fagdirektørene følger opp i linjen, og rekrutterte fageksperter meldes inn til sekretariatet i henhold til etablert prosedyre.
- RHF-ene er ansvarlige for å ha en rekrutteringsfunksjon som er tilpasset behovene til rekrutteringsprosessen i Nye metoder. Når samarbeidsrutinen med Legeforeningen trer i kraft (planlagt fra mars 2023), må funksjonen også kunne følge opp forslag fra fagmedisinske foreninger som formidles fra sekretariatet.
- Fagdirektørene vurderer når og hvordan de iverksetter informasjonsarbeid om Nye metoder og rekruttering av fageksperter til metodevurderingsarbeidet.
- Fagekspertinvolvering skal ivaretas i arbeidet med videreutvikling av Nye metoder.

Vedlegg:

1. Bakgrunn – prosess for rekruttering og ansvarsområder
2. Statistikk for 2022 - arbeid etter ny rekrutteringsrutine
3. Samarbeidsrutine: «Rutine for samarbeidet mellom Nye metoder/de regionale helseforetakene og fageksperter fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger med Legeforeningen». Denne beskriver rekruttering med forslag til personer i del 2.

Vedlegg 1. Bakgrunn – prosess for rekruttering og ansvarsområder

Prosess for rekruttering

Under gis en punktvis fremstilling av prosessen for rekruttering av fageksperter til metodevurderingsarbeidet i Nye metoder. Det som blir nytt fra mars 2023 er understreket.

1. Utreder, Folkehelseinsittet (FHI) eller Statens legemiddelverk (SLV), sender en behovsforespørsel til sekretariatet.
2. Sekretariatet innhenter forslag fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger.
3. Sekretariatet sender forespørsel inkl. forslag om fageksperter til RHF-ene. Sekretariatet retter henvendelsen til kontakten for rekruteringsfunksjonene i de fire RHF-ene. De fire RHF-ene har organisert og plassert rekrutteringsfunksjonen på forskjellig måte. Noen steder er det RHF-koordinator, andre steder en person ved et helseforetak som er utpekt som kontakt.
4. RHF-ene følger RHF-ets rutine for rekruttering, inkl. videreformidler informasjonsskriv (v. 5.0). Rekruttering skal foregå i linjen.
5. RHF-ene formidler fageksperter de har rekruttert til sekretariatet (navn, stilling, kontaktinfo.)
6. RHF-ene gir beskjed til sekretariatet hvis RHF-et ikke kan stille
7. Sekretariatet formidler rekrutterte fageksperter til SLV/ FHI fortløpende.
8. SLV/FHI har direkte kontakt med fageksperter som er rekruttert.
9. Utreder gir beskjed til sekretariatet ved manglende rekruttering og/eller respons. (Behov for komplettering, purring etc.)

RHF-ens ansvar

Forutsetninger:

- Hvert RHF rekrutterer hver for seg. Et RHF har ikke ansvar for at det samlet sett rekrutteres tilstrekkelig antall fageksperter med den nødvendige kompetanse til et oppdrag. For at bredde- og spisskompetanse, samt geografisk representasjon, skal ivaretas samlet sett må hvert RHF vurdere sitt bidrag til hvert oppdrag.
- Fagdirektørene i RHF-ene understreker at deltakelse i metodevurderingsarbeid er en del av oppdraget til helseforetakene[2]. Arbeid som fagekspert lønnes eller honoreres ikke særskilt, og leder og ansatt må avtale nærmere hvordan arbeidet blir tilpasset øvrige oppgaver.
- Fagdirektørene har bestemt at en person som har vært involvert i utarbeidelsen av dokumentasjonspakken for firma som hovedregel ikke skal rekrutteres som fagekspert til metodevurderingsarbeidet for den samme metoden.

Hvert RHF skal:

- Ha en rekrutteringsfunksjon for fageksperter til metodevurderingsarbeidet i Nye metoder. Rekrutteringen skal skje i linjen.
- Ha rutiner for hvem som kan representere dem i metodevurderingsarbeidet, herunder vurdering av habilitet og bindinger, for eksempel overfor firma gjennom kliniske studier. Leder og ansatt oppfordres til å ha en dialog om eventuelle habilitetsutfordringer knyttet til hver enkelt metodevurdering før en ansatt meldes inn som fagekspert.

[2] Senest tilknyttet sak 146-22 i Bestillerforum august 2022.

- Ha rutiner for hvordan rekrutteringsfunksjonen jobber mot underliggende HF. Ivareta bredde- og spisskompetanse samt geografisk representasjon fra HF-ene.
- Ha en utpekt kontakt for rekrutteringsfunksjonen. Sekretariatet forholder seg til den kontaktpersonen (RHF-koordinator eller annen kontaktperson) som det respektive RHF har utpekt.
- Formidle informasjon til de ansatte i HF-ene. Fageksperter som blir rekruttert skal informeres om at de representerer RHF-et inn i metodevurderingsarbeidet. Det er utarbeidet et felles informasjonsskriv som kan brukes overfor ledere og fageksperter som komplement til RHF-intern informasjon.

Utreders ansvar

Forutsetninger:

- Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet er ansvarlige for gjennomføringen av metodevurderingen/oppdraget og for sluttproduktet.
- Det er utrederinstansene som har forutsetninger for å vurdere om et oppdrag samlet sett har fått tilstrekkelig antall fageksperter med den nødvendige kompetansen.

Utrederne skal:

- Sende en behovsforespørsel per oppdrag/metodevurdering til sekretariatet. SLV inkluderer informasjon om hvem som står oppført på dokumentasjonspakken fra firma.
- Ta kontakt med rekrutterte fageksperter så snart som mulig, og henvise til i hvilken sammenheng (Nye metoder) de tar kontakt.
- Innhente egenerklæring om habilitet og taushetserklæring fra fagekspertene til hvert oppdrag/metodevurdering.
- Gi beskjed til sekretariatet hvis det er behov for ytterligere fageksperter.

Vedlegg 2. Statistikk for 2022 - arbeid etter ny rekrutteringsrutine

Forutsetninger:
Sekretariatet vedlikeholder en liste med oversikt over oppdrag hvor det er startet med rekruttering av fageksperter. Arbeidet skjer på e-post og dataene i oversikten registreres manuelt. Det kan være enkelte feilregistreringer, men sekretariatet vurderer at tallene som presenteres under gir et representativt bilde av hvor mange fageksperter hvert RHF har rekruttert i perioden.

Datagrunnlag:
Mellom februar og desember 2022 er det registrert forespørsler om behov for fageksperter til 56 oppdrag. Det er 7 forespørsler fra Folkehelseinstituttet og 48 fra Statens legemiddelverk.

Starten av 2022 var preget av overlapp mellom tidligere ordning og ny rutine. Antall faktiske henvendelser, purringer etc. fra utrederne til de 56 oppdragene er ikke telt opp. All kommunikasjon skjer på e-post, og det totale antallet e-poster som er sendt tilknyttet de 56 oppdragene mellom utrederne, sekretariatet og de fire RHF-ene er stort.

Totalt er det rekruttert 113 fageksperter[3] i perioden . Tabell 1 gir informasjon om fordelingen av rekrutterte fageksperter per RHF.

					Totalt (stk.)
Antall oppdrag som utrederne har meldt inn at de har behov for fageksperter til:					**56**
Rekrutterte fageksperter:	Helse Sør-Øst RHF	Helse Vest RHF	Helse Midt-Norge RHF	Helse Nord RHF	
	47	38	21	7	**113**

Tabell 1. Antall oppdrag med behov for fageksperter i henhold til ny rutine i perioden februar til desember i 2022. Antall rekrutterte fageksperter totalt og fordeling per region.

Til noen oppdrag har samme RHF rekruttert mer enn en fagekspert. Rekrutteringsarbeidet skjer fortløpende og noen av de 56 forespørslene ventet ved årets slutt fortsatt på fageksperter.

Det er vanskeligere å gi et godt bilde av hvordan den faktiske rekrutteringen samlet sett er. Det er kun et fåtall oppdrag som har fått fageksperter fra flere enn to regioner, og kun ett oppdrag som samtlige RHF har rekruttert til.

Rekruttering til noen oppdrag var tidkrevende og resulterte i mange henvendelser mellom sekretariat, utreder og kontaktene i RHF-ene.

[3] I sitt junimøtet bad Bestillerforum, i sak 126-22, Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land. Etter den beslutningen har det vært noen eksempler på at det aldri ble behov for de fageksperter som RHF-ene hadde rekruttert. Fagekspertene det dreier seg om skal ha fått informasjon fra Statens legemiddelverk.

I cirka 10% av oppdragene ble rekrutteringen avsluttet med det SLV oppfattet som et minimum for å få gjennomført metodevurderingene. SLV er tydelige på at dette har vært uheldig og har gitt en større usikkerhet i beslutningsgrunnlaget.

I september 2022 presiserte fagdirektørene at personer som har vært involvert i utarbeidelse av dokumentasjonspakken fra firma som hovedregel ikke skal rekrutteres som fagekspert til metodevurderingsarbeidet for den samme metoden. Beslutningen er referert i Bestillerforums novembermøte (sak 198-22). Etter denne beslutningen har vi sett eksempler på at beslutningen kan føre til at det blir mer arbeidskrevende å finne fageksperter til noen oppdrag.

DEN NORSKE LEGEFORENING

NYE METODER

Rutine for samarbeidet mellom Nye metoder/de regionale helseforetakene og fageksperter fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger

Formålet med samarbeidsrutinen er å konkretisere inngått intensjonsavtale (Vedlegg 3 - AD-møtesak 126-2022 Vedlegg 1 - Intensjonsavtale Nye metoder Legeforeningen.pdf) mellom de regionale helseforetakene (RHF-ene) og Legeforeningen om rekruttering og involvering av medisinske fageksperter fra fagmedisinske foreninger (FMF) i prosesser i Nye metoder.

Intensjonsavtalen og samarbeidsrutinen trer i kraft fra 1.3.2023

Rutinen spesifiserer ansvarsforhold mellom sekretariatet for nye metoder og Legeforeningen og dekker følgende deler:

Del 1 Innspill til Bestillerforum for nye metoder
Del 2 Forslag til personer som kan rekrutteres som fageksperter til metodevurderingsarbeid
Del 3 Innspill til metodevurderinger og saksfremlegg til Beslutningsforum for nye metoder

Bakgrunn

I den pågående videreutviklingen av Nye metoder, som oppfølgende tiltak etter evalueringen, er det en målsetting om sterkere klinikerinvolvering. Dette søkes oppnådd blant annet gjennom tettere og mer strukturert involvering av medisinske fageksperter. Intensjonsavtalen pkt. 1 a-c understøtter Nye metoder sitt behov for medisinsk og/eller klinisk kompetanse i utredningsprosessene gjennom involvering av FMF og eventuelt forslag til medisinsk fagekspert fra FMF.

Det er en felles intensjon at punktene skal danne rammen for en aktiv dialog mellom Nye metoder og fagmiljøene for å understøtte utvikling og forbedring av Nye metoder. Målet er å involvere FMF og fagekspertene tidlig og gjennom hele forløpet. I tillegg er det et ønske å bidra til å forsterke det nasjonale perspektivet ved å foreslå fageksperter med relevant kompetanse.

Mål og prinsipper for samarbeidet

Avtalen med intensjon om samarbeid innebærer at Legeforeningens fagmedisinske foreninger, som representanter for de nasjonale fagmiljøene, skal utgjøre en forslagsvei som kommer i tillegg til de fire RHF-ene, for oppnevning av medisinske fageksperter. FMF skal påkobles aktivt og målrettet mht. sak, enten ved direkte henvendelse fra Nye metoder og/eller Legeforeningen. Det er et mål at medisinske fageksperter skal oppnevnes til å bistå utredningsprosessene både før, under og etter metodevurderingene.

Samarbeidet baseres på faste kommunikasjonskanaler mellom partene, som konkretiseres for den enkelte utredningsprosess.

Det fremgår av intensjonsavtalen at foreslåtte fageksperter fra FMF gis samme vilkår for å bistå metodevurderingsarbeid som andre RHF-oppnevnte eksperter. Videre fremgår det at foreslåtte kandidater fra FMF skal underlegges de samme habilitetskravene som øvrige representanter fra RHF-ene.

Ved henvendelser fra Nye metoder om forslag til fageksperter gjennomfører FMF habilitetsvurdering av aktuelle medisinske fageksperter før en eller flere kandidater foreslås. Det er en felles målsetting å rekruttere medisinske fageksperter fra FMF i alle saker hvor det er behov for medisinsk og/eller klinisk kompetanse.

Ved endringer i prosessene i Nye metoder skal det vurderes om rutinen må oppdateres for å ivareta den aktive involveringen fra FMF.

Organisering

- Legeforeningen sørger for at sekretariatet for nye metoder til enhver tid har en oppdatert, samlet oversikt over alle fagmedisinske foreninger der det fremgår e-postadresse til styreleder samt hvilke(t) fagområde som dekkes. I praksis oversendes oppdatert oversikt over kontaktinformasjon i etterkant av fagmedisinske foreningers årlige vår- eller høstmøter, dvs. ca. 2 x årlig, og ellers ved behov.
- Legeforeningen sørger for at de fagmedisinske foreninger er informert om de deler av denne rutinen som er relevant for dem, herunder at de kun kan foreslå personer som er tilknyttet HF-ene.
- Legeforeningen sørger for at FMF er orientert om rekrutteringsprosedyren og målsettingen i felles samarbeidsrutine og overordnet intensjonsavtale.
- Legeforeningen utpeker en kontaktperson. Kontaktpersonen bistår i arbeidet med å sikre at korrekte fagmedisinske foreninger mottar henvendelser. Foreløpig kontakt i Legeforeningen er Anita.Lyngstadaas@legeforeningen.no
- Kontaktadresse for sekretariatet for nye metoder er nyemetoder@helse-sorost.no
- Nye metoder sørger for å tilrettelegge for god dialog og hensiktsmessige kommunikasjonskanaler, og ellers de aktiviteter som er beskrevet under i del 1-3.

Del 1: Innspill til Bestillerforum for nye metoder (ref. intensjonsavtale pkt. 1a)

Ifølge intensjonsavtalen skal det, når det foreligger et forslag til metodevurdering (metodevarsel/ forslag), innhentes innspill fra relevante FMF i forkant av behandlingen i Bestillerforum.

Samarbeidsrutinen legger til grunn at FMF skal kontaktes aktivt der det foreligger forslag til metodevurdering som er relevant for det respektive FMF, med invitasjon til å komme med innspill. FMF skal benytte samme innspillskjema som ansatte klinikere/fagmiljø i helseforetakene. Epost benyttes som viktigste kommunikasjonskanal.

Nærmere beskrivelse av organisering av prosess for innspill fra FMF til metodevarsler/forslag:

- Sekretariatet for Nye metoder sender liste over metodevarsler/forslag som det ønskes innspill på fra FMF til kontaktperson i Legeforeningen.
- Legeforeningen identifiserer relevant(e) FMF og oversender til styreleder for FMF aktuell metodevarsel/forslag sammen med innspillskjema.
- FMF-styret konferer med sitt fagmiljø i utfyllingen av innspillskjema.
- Sekretariatet for nye metoder oppgir fristen for innspill i e-posten. Vanligvis er fristen 2-3 uker.
- FMF sender innspillskjema til sekretariatet for Nye metoder, med kopi til Legeforeningen.

- Sekretariatet for Nye metoder legger ved utfylt innspillskjema fra FMF i sakspapirene til Bestillerforum. Sakspapirene publiseres på nettsidene til Nye metoder i etterkant av møtet.

Del 2: Forslag til personer som kan rekrutteres som fageksperter til metodevurderingsarbeid (ref. Intensjonsavtalen pkt. 1b)

Når arbeidet med en metodevurdering skal starte opp, melder utrederinstansene (Statens legemiddelverk eller Folkehelseinstituttet) fra til sekretariatet om at de har behov for fageksperter. Det er RHF-ene som har ansvaret for å rekruttere fageksperter til metodevurderinger. Ifølge intensjonsavtalen skal det foreslås medisinske fageksperter fra relevante FMF til metodevurderingsarbeidet.

Nærmere beskrivelse av organisering av prosess for rekruttering via FMF til metodevurderinger:

- Sekretariatet for Nye metoder henvender seg direkte til aktuell FMF ved styreleder. I de fleste saker vil FMF som har gitt innspill til metodevarsler/forslag være relevant mottaker for henvendelse om rekruttering. Kontaktperson i Legeforeningen settes i kopi. Kontaktpersonen bistår i arbeidet med å sikre at korrekt FMF mottar henvendelse.
- FMF har frist ca. 1 uke for tilbakemelding.
- FMF sender forslag til medisinsk fagekspert tilknyttet helseforetak til sekretariatet for Nye metoder i henhold til angitt mal, med kopi til Legeforeningen.
- Sekretariatet for nye metoder videreformidler forslag fra FMF om person(er) som kan rekrutteres som medisinsk fagekspert til metodevurderingsarbeid til RHF-koordinator i aktuell region.
- Hvert RHF rekrutterer fageksperter til metodevurderinger i henhold til sine rutiner og formidler disse til sekretariatet for nye metoder.
- Det skal tilstrebes at kandidaten foreslått av FMF blir rekruttert
- Sekretariatet for nye metoder formidler navn og kontaktinformasjon på rekruttert/oppnevnte fageksperter til relevant utrederinstans (Legemiddelverket, Folkehelseinstituttet)
- Utrederinstans tar kontakt med rekrutterte fageksperter. Fagekspert fyller ut egenerklæringsskjema om habilitet.

Innspill og kontakt foregår per epost eller møter, fortrinnsvis digitale.

Del 3. Innspill til metodevurderinger og saksfremlegg til Beslutningsforum for nye metoder

Ferdigstilte metodevurderinger publiseres fortløpende på metodesidene. Det er mulighet for alle å gi innspill til disse før behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Sekretariatet for nye metoder informerer jevnlig om nye, publiserte metodevurderinger på nettsiden (eventuelt via nyhetsbrev).

Metodevurderinger og prisnotat utgjør de viktigste delene i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Fageksperter konsulteres ved behov for innspill til beslutningsgrunnlaget. Før behandling av saker i Beslutningsforum kan fageksperter, eventuelt relevante fagmedisinske foreninger, konsulteres dersom de regionale fagdirektørene har behov for innspill utover beslutningsgrunnlaget bestående av metodevurdering og prisnotat.

De regionale fagdirektørene utarbeider anbefalinger og legger frem sakene for de administrerende direktørene som fatter beslutninger i Beslutningsforum.

Nærmere beskrivelse av organisering av prosess for innspill fra FMF til de regionale fagdirektørenes innstillingsnotat:

- De regionale fagdirektørene henvender seg til oppnevnte medisinske fageksperter, eventuelt relevant FMF ved behov for innspill utover beslutningsgrunnlag bestående av metodevurdering og prisnotat. Kontaktperson i Legeforeningen settes i kopi.
- FMF bidrar med innspill med frist fastsatt av de regionale fagdirektørene.
- Innspillene og kontakten foregår per epost eller møter.

Evaluering intensjonsavtale/samarbeidsrutine

Ordningen for involvering av FMF i prosesser i Nye metoder skal evalueres årlig, og senest ett år etter ikrafttredelse. Legeforeningen involveres i evalueringen. Evalueringen gjennomføres i lys av status for arbeidet med videreutvikling av Nye metoder. Følgende områder vil inngå i en evaluering:

Kvantitative mål:

- Andel (og antall) saker hvor en fagmedisinsk forening har gitt innspill i forkant av behandling av et metodevarsel i Bestillerforum (måles fra og med dato da ordningen trer i kraft)
- Andel (og antall) saker hvor en medisinsk fagekspert rekruttert via fagmedisinsk forening er oppnevnt og deltar i arbeide med metodevurderingen (måles fra og med arbeidet med første metodevurdering starter etter at ordningen trer i kraft)
- Andel (og antall) saker hvor fagdirektørene har vurdert at det er behov for å konsultere fagmiljøet/klinikere for innspill utover metodevurderingenes beslutningsgrunnlag (måles fra og med ordningen trer i kraft)

Kvalitative mål:

- Innhenting av erfaringer med rekrutteringsordningen og arbeidet med metodevurderingene, i hvilken grad ordningen fremmer involvering, kommunikasjon, for eksempel i form av en spørreundersøkelse.

Det utvikles en plan for evalueringen i et samarbeid mellom RHF-ene og Legeforeningen.

Oslo, 30.11.2022



Jan Frich
Viseadministrerende direktør



Anne- Karin Rime
President

HELSE SØR-ØST

DEN NORSKE LEGEFORENING

Sak 061-23. Vedlegg 2.

Internt møtereferat (ikke godkjent). Uttrekk sak 039-2023

Referat fra:	**Interregionalt fagdirektørmøte**	**Dato:**	13. februar 2023
Møteleder:	Ulrich Spreng	**Tid:**	Kl. 0900-1700
Referent:	Hilde Jacobsen	**Sted:**	Oslo
Deltakere:	Ulrich Spreng, Bjørn Inge Gustafsson, Geir Tollåli, Bjørn Egil Vikse og Hilde Jacobsen		

Saksnr.	Sak	Ansvar	Vedlegg
039-2023	**Rekruttering av fageksperter fra helseforetakene til metodevurderingsarbeid i Nye metoder – Status for arbeid i henhold til ny rutine og forslag til tiltak** *Barbra Schjoldager Frisvold, Helene Örthagen og Ellen Nilsen deltok under behandling av sakne* *Saksframlegg og rutine for samarbeid var sendt ut sammen med innkallingen.* **Hva saken omhandler i korte trekk** Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) fulgte i 2022 opp evalueringen av Nye metoder ved å gi RHF-ene og de andre aktørene oppdrag om videreutvikling av systemet. Et av oppdragene gjelder «tiltak for økt klinikerinvolvering». I saken formidles statistikk for rekruttering av fageksperter til metodevurderinger i Nye metoder for 2022. Videre løftes noen utfordringer og mulige tiltak basert på erfaringer fra rekrutteringsarbeidet. Kommende endringer, som innføring av ny samarbeidsrutine med Legeforeningen, aktualiserer dette ytterligere. Oppsummert ser Sekretariatet særlig behov for å kunne løfte oppdrag hvor det er utilstrekkelig rekruttering fortløpende til Interregionalt fagdirektørmøte. Sekretariatet foreslår også at de regionale helseforetakene (RHF-ene) sørger for at det gjennomføres informasjonsarbeid mot lederlinjen i helseforetakene (HF-ene). Foreslåtte tiltak har som mål å effektivisere rekrutteringsprosessen. Bedre kjennskap til Nye metoder kan spare tid og øke medvirkningen, noe som igjen kan øke kvaliteten på beslutningsgrunnlagene.	**Nye Metoder**	

Saksnr.	Sak	Ansvar	Vedlegg
	Konklusjon: Fagdirektørene presiserer følgende: • Sekretariatet for nye metoder løfter oppdrag med utilstrekkelig rekruttering fortløpende til Interregionalt fagdirektørmøte. Fagdirektørene følger opp i linjen, og rekrutterte fageksperter meldes inn til sekretariatet i henhold til etablert prosedyre. • RHF-ene er ansvarlige for å ha en rekrutteringsfunksjon som er tilpasset behovene til rekrutteringsprosessen i Nye metoder. Når samarbeidsrutinen med Legeforeningen trer i kraft (planlagt fra mars 2023), må funksjonen også kunne følge opp forslag fra fagmedisinske foreninger som formidles fra sekretariatet. • Fagdirektørene ber sekretariatet for Nye Metoder bistå med informasjonsmateriell som kan benyttes i rekrutteringsarbeidet lokalt. • Fagekspertinvolvering skal ivaretas i arbeidet med videreutvikling av Nye metoder.	**Nye metoder + RHFene** **RHFene** **Nye metoder** **Nye metoder + RHFene**	

Nye metoder og fagkompetanse fra ansatte i helseforetakene

I Nye metoder har klinikere og andre fagpersoner viktige oppgaver og roller. De kan for eksempel sende inn forslag om metoder de mener er relevante for metodevurdering og nasjonal beslutning, komme med innspill til metoder som er i Nye metoder og være involvert som fageksperter i arbeidet med metodevurderinger.

Nye metoder

- Nye metoder er spesialisthelsetjenestens prioriteringssystem. Stortinget har lovfestet at de regionale helseforetakene (RHF-ene) skal ha et felles system og har fastsatt prioriteringskriterier systemet skal følge.
- Med begrepet *metode* forstås alle tiltak som benyttes for å forebygge, utrede, diagnostisere og behandle sykdom, tiltak for rehabilitering av pasienter og organisering av helsetjenester. Hvert bruksområde/indikasjon utgjør en metode.
- Nye metoder er bygget opp rundt bruken av metodevurderinger som kunnskapsgrunnlag for beslutninger. En metodevurdering er en systematisk vurdering av kunnskapsgrunnlaget for en metode og belyser for eksempel en metodes effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet.
- Firmaer kan anmode om metodevurdering av legemidler. Folkehelseinstituttet (FHI) utarbeider metodevarsler og alle kan sende inn forslag til metoder som de mener er relevante for metodevurdering og nasjonal beslutning. Alle kan også gi innspill underveis i prosessen.
- På nasjonalt nivå er det Bestillerforum for nye metoder om beslutter hvilke metodevurderinger som skal gjennomføres og Beslutningsforum for nye metoder som beslutter hvilke metoder som spesialisthelsetjenesten skal tilby.
- Statens legemiddelverk (SLV) og FHI utarbeider metodevurderinger på oppdrag fra Bestillerforum. Sykehusinnkjøp HF utarbeider prisnotater.
- På lokalt nivå i helseforetakene (HF-ene) kan mini-metodevurderinger brukes som grunnlag for beslutninger. Legemidler skal alltid vurderes på nasjonalt nivå.
- Metoder som er til vurdering skal som hovedregel ikke tas i bruk i norske sykehus. Les mer på nyemetoder.no/om-systemet/unntaksordning.
- På nyemetoder.no finnes mer informasjon om systemet og videreutviklingsarbeidet som pågår. Sekretariatet for nye metoder kan kontaktes på epost: nyemetoder@helse-sorost.no.

Nye metoder i helseforetakene

- Bidrag inn mot Nye metoder er en del av arbeidsoppgavene til HF-ene. Arbeidet er ikke særskilt lønnet eller honorert. Leder og ansatt må avtale hvordan arbeidet blir tilpasset øvrige oppgaver.
- Alle RHF har en RHF-koordinator som er kontaktpunkt for Nye metoder og en funksjon for å innhente innspill og rekruttere fageksperter til metodevurderingsarbeid.
- Alle RHF skal ha rutiner for hvem som kan representere dem som fagekspert i metodevurderingsarbeidet og hvordan de arbeider mot underliggende HF for å ivareta spiss- og breddekompetanse samt geografisk representasjon.

Fagkompetanse på de ulike trinnene i prosessen

Forslag og innspill

Bestillerforum har behov for innspill når de skal beslutte hvilke oppdrag som skal gis. Muligheten for ulike forenklede vurderinger og prisnotater vurderes etter behov og tilgjengelig informasjon.

- Fagpersoner og fagmiljøer kan sende inn forslag til metoder som de mener er relevante for metodevurdering og nasjonal beslutning.
- Før hvert møte i Bestillerforum sender RHF-ene ut henvendelser til HF-ene og ber om faglige innspill til metoder som skal behandles. Det finnes et eget skjema for dette.
- Innspill fra HF-ene skal være korte og fokusere på:
    - Hva er dagens behandling (alternativ til metoden)?
    - Er det et klinisk behov for metoden?
    - Kommer metoden som erstatning for eller i tillegg til dagens behandling?
    - Pasientpopulasjonen (størrelse, avgrensinger) som er aktuell for metoden i Norge.
    - Andre forhold som er relevante for Bestillerforum å kjenne til (underlag for valg av metodevurderingstype etc.)?

Metodevurdering

SLV og FHI har behov for fagkompetanse når de utarbeider nasjonale metodevurderinger. Til de fleste metodevurderinger er det leverandøren som leverer dokumentasjonen metodevurderingen bygger på.

- Fageksperter er klinikere og andre fagpersoner som bidrar inn i metodevurderingsarbeidet på vegne av RHF-ene for å avklare og kvalitetssikre sentrale forutsetninger i analysene. For eksempel kan de bli bedt om å uttale seg om:
    - Pasientgrunnlag, innsikt i sykdommen og behandlingspraksis i Norge.
    - Overførbarhet av kliniske studiedata til klinisk praksis.
    - Framskrivning av kliniske forløpsdata utover klinisk studieperiode.
- Forventet tidsbruk varierer. For hurtige metodevurderinger er det ventet at en fagekspert bruker cirka to dager i løpet av de 180 dager arbeidet med metodevurderingen tar. For fullstendige metodevurderinger kan det bli noe mer. Mye av arbeidet gjøres på epost.
- Når rekrutteringsfunksjonen i RHF-et skal rekruttere fageksperter tar de kontakt med aktuelle ledere i linjen. Forespørslene kan inneholde forslag til personer fra Legeforeningens fagmedisinske foreninger.
- Leder og ansatt oppfordres til å ha dialog om åpenbare habiltetsutfordringer før personen meldes inn til rekrutteringsfunksjonen. En person som har vært involvert i utarbeidelsen av dokumentasjonspakken for firma skal som hovedregel ikke rekrutteres som fagekspert til metodevurderingsarbeidet for den samme metoden.
- Rekrutteringsfunksjonen formidler kontaktinformasjon videre, og SLV og FHI kan ta direkte kontakt med de som er rekruttert som fageksperter.
- SLV og FHI innhenter habilitets- og taushetserklæringer fra alle fageksperter til hver metodevurdering.

Beslutninger og Implementering

Beslutningsforum fatter nasjonale beslutninger som setter rammer for hvilke metoder spesialisthelsetjenesten har i sin verktøykasse.

- RHF-ene kan innhente innspill fra fagpersoner i forkant av beslutningen, for eksempel til kriterier for innføring.

Fageksperter til arbeidet med nasjonale metodevurderinger i Nye metoder

Nye metoder er spesialisthelsetjenestens system for å prioritere og beslutte hvilke metoder[1] som skal tilbys på norske sykehus. De regionale helseforetakene (RHF-ene) beslutter i fellesskap hvilke metoder som kan tas i bruk eller fases ut på nasjonalt nivå. Disse beslutningene fattes av Beslutningsforum for nye metoder. Nasjonale metodevurderinger utgjør en viktig del av det samlede beslutningsgrunnlaget og utarbeides av Statens legemiddelverk (SLV) eller Folkehelseinstituttet (FHI).

I en metodevurdering blir en metodes effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet systematisk vurdert og presentert. SLV og FHI har behov for fagkompetanse fra spesialisthelsetjenesten når de utarbeider nasjonale metodevurderinger.

Fagdirektørene i RHF-ene understreker at deltakelse i metodevurderingsarbeid er en del av oppdraget til helseforetakene. Arbeid som fagekspert lønnes eller honoreres ikke særskilt, og leder og ansatt må avtale nærmere hvordan arbeidet blir tilpasset øvrige oppgaver.

Om arbeidet som fagekspert

Det finnes ulike typer nasjonale metodevurderinger og omfanget av arbeidet kan variere noe avhengig av hvilken type oppdrag som er gitt, les mer under avsnittet «Informasjon om ulike typer metodevurderinger og bidrag fra fageksperter».

Det meste av arbeidet en fagekspert gjør i forbindelse med nasjonale metodevurderinger vil skje via e-post/telefon eller (digitale) møter med SLV eller FHI. Forventet tidsbruk er vanligvis inntil to arbeidsdager totalt per metodevurdering.

I arbeidet vil fageksperten få spørsmål knyttet til å avklare og kvalitetssikre sentrale forutsetninger i analysene, for eksempel:

- Pasientgrunnlag, innsikt i sykdommen og behandlingspraksis i Norge
- Valg av behandlingsalternativ (komparator)
- Overførbarhet av kliniske studiedata til klinisk praksis
- Framskrivning av kliniske forløpsdata utover klinisk studieperiode
- Antatt behandlingsvarighet med metodene
- Tidshorisont for helseøkonomisk analyse
- Ressursbruk (administrasjon, forbruksmateriell, organisering, oppfølging)

Habilitet og taushetsplikt

Hvert RHF skal ha rutiner for hvem som kan representere dem i metodevurderingsarbeidet, herunder vurdering av habilitet og bindinger, for eksempel overfor firma gjennom kliniske studier. Leder og ansatt oppfordres til å ha en dialog om eventuelle habilitetsutfordringer knyttet til hver enkelt metodevurdering før en ansatt meldes inn som fagekspert.

En person som har vært involvert i utarbeidelse av dokumentasjonspakken for firma til en metode skal som hovedregel ikke rekrutteres som fagekspert til metodevurderingsarbeidet for den samme

[1] Med metode menes alle tiltak som benyttes for å forebygge utrede, diagnostisere og behandle sykdom, tiltak for rehabilitering av pasienter og organisering av helsetjenester. Eksempler på metoder er legemidler, medisinsk utstyr, medisinske og kirurgiske prosedyrer, og diagnostiske tester.

metoden[2][3]. SLV gir informasjon til RHF-ene om hvem som står oppført på dokumentasjonspakken for firma.

Det kan være tilfeller hvor det er behov for å fravike hovedregelen, for eksempel når det er små eller få fagmiljøer i landet. I de tilfellene er det ekstra viktig at det etterstrebes å ha med flere fageksperter.

SLV og FHI har ansvar for å innhente egenerklæring om habilitet og taushetserklæring knyttet til hver enkelt metodevurdering. I forbindelse med oppstart av metodevurderingsarbeidet vil SLV og FHI ta kontakt med rekrutterte fageksperter for å innhente dette.

Prosess for rekruttering

Det er RHF-ene som rekrutterer fageksperter til metodevurderingsarbeidet i Nye metoder. Legeforeningens fagmedisinske foreninger (FMF-er) kan komme med forslag til personer. Sekretariatet for nye metoder inkluderer forslagene fra FMF-ene i forespørslene til RHF-ene.

Alle RHF har en rekrutteringsfunksjon[4] som sender forespørsler til ledere i helseforetakene i linjen i henhold til RHF-ets rutine. RHF-et skal ivareta både bredde- og spisskompetanse, samt geografisk representasjon i rekrutteringen av fageksperter. Fageksperter rekrutteres spesifikt til hver enkelt metodevurdering.

Ledere skal peke ut fagpersoner som har riktig kompetanse, kapasitet til å bidra og fravær av åpenbare habilitetsutfordringer. Leder avklarer deltakelsen med den enkelte fagpersonen før denne meldes inn til RHF-koordinator. Fagekspertene representerer helseforetaket i arbeidet og skal etterstrebe å forankre sine bidrag til metodevurderingsarbeidet med sin avdeling/leder.

Navn og kontaktinformasjon til fageksperter formidles fra leder til RHF-koordinator og videre til Nye metoder. SLV og FHI tar direkte kontakt med fagekspertene ved oppstart av metodevurderingen.

Informasjon om ulike typer metodevurderinger og bidrag fra fageksperter

Formålet med en metodevurdering er å vurdere tilgjengelig dokumentasjon og synliggjøre forskjeller mellom metoder for konkrete pasientgrupper. På denne måten synliggjøres verdien av en metode sammenlignet med en annen/andre metoder, vanligvis standard behandling. Du kan lese mer om nasjonale metodevurderinger på nettsiden nyemetoder.no her.

De fleste oppdragene som gis er enten hurtig eller forenklet metodevurdering.

Forenklede og hurtige metodevurderinger

Forenklede og hurtige metodevurderinger utarbeides av SLV (legemidler) eller FHI (andre metoder). Disse baseres ofte på innsendt dokumentasjon fra firma. Det er ventet at hver fagekspert vil kunne bruke totalt inntil to arbeidsdager til hver metodevurdering innenfor de 180 dagene som gjennomføringen av metodevurderingen kan ta. Fagekspertene bidrar bl.a. ved å lese dokumentasjon, svare på spørsmål underveis og kommentere rapportutkast. Det kan være aktuelt å

[2] Beslutning i Interregionalt fagdirektørmøte 26.09.2022. Sak 137-2022.
[3] Det faktum at det ikke er en *annen* person enn den som har bidratt å utforme dokumentasjonspakken som blir med på arbeidet med å validere informasjonen og avklare forutsetninger til metodevurderingen kan potensielt utgjøre et problem for kvaliteten på metodevurderingen, og dermed for tilliten til beslutningsgrunnlaget.
[4] RHF-koordinator (alle RHF har et kontakt punkt for Nye metoder i regionen) eller andre utpekte personer.

delta på et oppstartsmøte (ofte digitalt). SLV og FHI vil ta kontakt med rekrutterte fageksperter og informere om tidsbruk og plan for arbeidet kort tid etter rekruttering.

Fullstendige metodevurderinger

Fullstendige metodevurderinger, og kunnskapsgrunnlaget til disse, utarbeides av FHI. I fullstendige metodevurderinger kan også etiske, organisatoriske, sosiale og juridiske konsekvenser belyses. Fagekspertene vil bidra ved å delta på oppstartsmøte (ofte digitalt), diskutere forskningsspørsmålet (PICO - populasjon, intervensjon, sammenligning og utfall), lese gjennom og gi innspill til prosjektplan, svare på spørsmål underveis og lese gjennom og kommentere rapportutkast. Tidsbruken kan variere mye fra sak til sak, men fageksperter bør regne med at det innebærer minst to arbeidsdager totalt innenfor tidsperioden for gjennomføring av en fullstendig metodevurdering på 6-12 måneder.

Spørsmål og kontakt

Ved spørsmål kan du ta kontakt med lederen din eller RHF-koordinator i din region jf. tilsendt e-post.

Informasjon om Nye metoder finner du på nettsiden nyemetoder.no.

Saksnummer: 062-23

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.03.2023

Oppfølging av oppdrag fra HOD etter Evalueringen

Hva saken omhandler i korte trekk
Det er enighet om at det er behov for at Bestillerforum for nye metoder har et fast punkt på møtene i Bestillerforum en tid fremover for at det skal være anledning til å drøfte det som det eventuelt er behov for i felleskap.

I dette møtet settes det av tid til å drøfte det utkast til strategi som foreligger og som er sent ut på e-post på forhånd.

Saksnummer: 063-23

Eventuelt