

Health Technology Assessment
HTA-rapport 2011:32

Läkemedelsbehandling vid relaps av myelom; bortezomib, lenalidomid, talidomid

P-O Andersson, C Blimark, L Veskovski, A Strandell,
O Samuelsson, T Svanberg, A Liljegren



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

Läkemedelsbehandling vid relaps av myelom; bortezomib, lenalidomid, talidomid

HTA-kvalitetssäkringsgrupp har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen. Yttrandet skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker samt ekonomiska och etiska aspekter för den studerande teknologin.

Denna HTA har genomförts på begäran av Medicinska sektorsrådet i Västra Götalandsregionen. En arbetsgrupp, ledd av Per-Ola Andersson, docent överläkare och med Cecilie Blimark, specialistläkare och Ljupco Veskovski specialistläkare, samtliga vid sektionen för Hematologi och Koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset har tillsammans med HTA-centrum tagit fram HTA-rapporten. Från HTA-centrum har Annika Strandell, docent överläkare, Ola Samuelsson, docent överläkare, Therese Svanberg, HTA-bibliotekarie och Ann Liljegen bibliotekarie varit resurspersoner. HTA-rapporten, åberopad och förtecknad litteratur har granskats av Anders Larsson, docent överläkare vid Medicin och onkologikliniken vid Södra Älvsborgs sjukhus samt Karin Manhem, docent överläkare, verksamhet Medicin, Sahlgrenska sjukhuset.

Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen. Ett utlåtande har tagits fram, diskuterats och fastställts vid HTA-kvalitetssäkrings-gruppens möten 2010-10-13 samt 2011-01-26.

Projektet har pågått under perioden 2010-02-10-- 2010-10-13. Artikelsökning genomfördes mars 2010.

Frågeställning:

Leder behandling med bortezomib (Velcade®), lenalidomid (Revlimid®) eller talidomid (Thalidomide Celegene®) till längre överlevnad jämfört med traditionell behandling hos myelompatienter med återfall efter primärbehandling?

PICO: (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

P= Vuxna patienter med myelom och som insjuknat med relaps (återfall) efter en initialt lyckad primär behandling (benmärgstransplantation; cytostatika; cytostatika + talidomid)

I = Bortezomib (Velcade®), lenalidomid (Revlimid®), talidomid (Thalidomide Celegene®) ev. i kombination med kortison

C= Cytostatika, kortison, transplantation, ev. i kombination

O= Primärt utfall: Överlevnad (Overall survival; OS)

Sekundära utfall: Progressionsfri överlevnad (progression-free survival; PFS)

Tid till progression (TTP)

Komplett respons (complete response; CR)

Partiell respons (partial response; PR)

Livskvalitet

Biverkningar/komplikationer

Resultatet av HTA-processen:

Metod och målgrupp

Myelom är en obotlig benmärgstumör. Valet av primärbehandling beror på patientens biologiska ålder och kan innefatta cytostatika, kortison och immunmodulerande ämnen i upprepade kurer. Därefter genomgår patienter under 65 år ofta en autolog stamcellstransplantation. Relaps innebär att sjukdomens aktivitet har återkommit efter ett symptomfritt intervall. Det saknas idag fastställda riktlinjer för behandling av relaps av myelom. Vid snabb eller aggressiv relaps har nya läkemedel kommit att användas alltmer. Till dessa räknas bortezomib, lenalidomid och talidomid .

Lenalidomid och talidomid ges peroralt och har en hämmande effekt på myelomcellernas tillväxt via hämning av kärnbildning och immunmodulering. Bortezomib ges intravenöst och hämmar modulering av proteiner som är nödvändiga för cellernas överlevnad.

Evidensläge för studerad patientnytta

Den systematiska litteratursökningen identifierade tio publikationer av typen kontrollerade studier. Slutsatserna och evidensgraderingen är baserade på tre randomiserade kontrollerade studier, (en med bortezomib och två med lenalidomid) och tillhörande publikationer med redovisning av olika utfall och subgruppsanalyser samt på en icke-randomiserad kohortstudie (talidomid). Studierna bedömdes ha medelhög kvalitet. Ytterligare två små kohortstudier av låg kvalitet bidrog ej till evidensgraderingen. Biverkningar är studerade i 18 fallserier.

Primärt utfall

Överlevnad: Bortezomib förlängde medianöverlevnaden med 6 månader jämfört med kortisonbehandling. 1-årsöverlevnaden förbättrades med 13 % (95 % KI 7-21), (80 % i bortezomib-gruppen vs. 67 % i kortisongruppen) (GRADE ⊕⊕).

Lenalidomid förlängde medianöverlevnaden med 9 månader jämfört med kortisonbehandling (GRADE ⊕⊕).

3-års överlevnaden hos talidomid-behandlade patienter ökade med 34% (95% KI 19-49) jämfört med patienter med kortisonbehandling (60% vs. 26%) (GRADE ⊕).

Lenalidomid och talidomid kan gemensamt betraktas som en grupp läkemedel som har en viss positiv effekt på överlevnaden (GRADE ⊕⊕).

Ingen av studierna mätte överlevnad som primärt utfall.

Sekundära utfall

Tid till progression (TTP)och progressionsfri överlevnad (PFS)

Median TTP förlängdes 3 månader av bortezomib och 6 månader av lenalidomid jämfört med kortisonbehandling (GRADE ⊕⊕⊕). Median PFS förlängdes 6 mån av talidomid i en subgrupp som behandlades för första relaps (GRADE ⊕), medan ingen signifikant effekt noterades i subgruppen med flera tidigare relapsbehandlingar.

Komplett och partiell respons (mäts som M-protein i serum och urin)

Bortezomib och lenalidomid resulterade i ett effektivare behandlingssvar än traditionell behandling med kortison (GRADE ⊕⊕⊕).

Livskvalitet

Endast en studie har studerat livskvalitet och redovisade vissa positiva effekter av bortezomid jämfört med kortisonbehandling. Dokumentationen bedöms som otillräcklig (GRADE ⊕).

Risker

Biverkningar är vanliga för samtliga tre läkemedel och kan vara av allvarlig karaktär. Lenalidomid och bortezomib har rapporterats ha en behandlingsrelaterad dödlighet runt 2 %. Bortezomib kan ge neuropati och orsaka trombocytopeni. Lenalidomid kan vara benmärgstoxiskt och öka infektionsrisken. Talidomid kan orsaka perineuropati och trombotiska komplikationer.

Etiska aspekter:

Tiden till återfall kan skjutas upp och överlevnaden förlängas med dessa nya behandlingsalternativ. Detta ska vägas mot priset av en hög kostnad (se nedan) och möjligen också negativt påverkad livskvalitet till följd av svåra biverkningar. Den höga behandlingkostnaden kan leda till undanträngningseffekter av behandlingar till andra patientkategorier.

Ekonomiska aspekter

Den direkta läkemedelskostnaden för konventionell cellgiftsbehandling uppskattas till 1 500-5 200 kr per patient. Motsvarande beräkning för bortezomib, lenalidomid och talidomid resulterar i en uppskattad läkemedelskostnad på 290 000 kr, 418 000 – 520 000 kr respektive 90 000 – 175 000 kr per patient och relaps. Kostnadsberäkningarna är förenade med en relativt hög grad av osäkerhet.

Sammanfattning och slutsats

Vid behandling av återfall i myelom ger de tre läkemedlen bortezomib, lenalidomid och talidomid en något ökad överlevnadstid och en viss förlängd tid till ett nytt återfall jämfört med konventionell behandling. Bortezomib och lenalidomid ger ett förbättrat behandlingssvar, mätt som M-protein i serum eller urin, jämfört med konventionell behandling.

Det vetenskapliga underlaget är begränsat avseende överlevnad (GRADE ⊕⊕) och måttligt starkt (GRADE ⊕⊕⊕) avseende behandlingssvar. Inbördes jämförelser mellan läkemedlen saknas.

Dokumentationen avseende talidomid är mer begränsad än för de övriga två läkemedlen.

Biverkningar är vanliga och i många fall av allvarlig karaktär.

Behandlingskostnaderna för de tre läkemedlen bortezomib, lenalidomid och talidomid är höga.

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Thomas Franzén

Bibliotekschef

Magnus Hakeberg,

Professor

Peter Johansson

Med.dr.

.

Lennart Jivegård,

Universitetslektor

Anders Larsson

Med.dr.

Ola Samuelson,

Docent

Henrik Sjövall

Professor

Maria Skogby

Med.dr.

Annika Strandell

Docent

Therese Svanberg

HTA-bibliotekarie

Margareta Warrén-Stomberg

Universitetslektor

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen 2011-01-26

Christina Bergh, ordförande

Statement from the Regional HTA Centre of the Region Västra Götaland in Sweden

Treatment in relapsed multiple myeloma; bortezomib, lenalidomide, thalidomide

The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum) of the Western Region in Sweden (Region Västra Götaland, VGR) has the task to make statements on HTA reports carried out in VGR. The statement should summarise the question at issue, level of evidence, efficacy, risks, and economical and ethical aspects of the particular health technology that has been assessed in the report.

The Council of Internal Medicine in the Western region of Sweden requested the present HTA.

A working group under the chairmanship of associate professor Per-Ola Andersson, MD, PhD, Department of Haematology, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden, produced the HTA report. The other members of the working group were Cecilie Blimark, MD, and Ljupco Veskovski, MD, both at the Department of Haematology, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden

The participants from the HTA centre were Annika Strandell, MD, PhD, Ola Samuelsson MD, PhD, Therese Svanberg, HTA-librarian, and Ann Liljegren, librarian.

Anders Larsson, MD, PhD, Department of Neurology, Southern Älvsborg Hospital, Borås, Sweden, and Karin Manhem, MD, PhD, Department of Internal Medicine Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden have critically appraised the report .

The project lasted during the time period 2010-02-10-- 2010-10-13.
The literature search covered publications up to March 2010.

Question at issue:

Does treatment with bortezomib (Velcade®), lenalidomide (Revlimid®) or thalidomide (Thalidomide Celegene®) prolong survival in comparison with conventional chemotherapy in patients with relapsed multiple myeloma?

PICO: (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

P= Adult patients with multiple myeloma that have relapsed after successful induction therapy (stem cell transplantation; chemotherapy; chemotherapy + thalidomide)

I = Bortezomib (Velcade®), lenalidomide (Revlimid®), thalidomide (Thalidomide Celegene®) with or without corticosteroids

C= Monotherapy or combined therapy with chemotherapy, corticosteroids, or stem cell transplantation

O= Primary outcome variable: Overall survival; OS
Secondary outcome variables: Progression-free survival; PFS
Time to progression; TTP
Complete response; CR
Partial response; PR
Quality of life
Adverse effects/complications

SUMMARY OF THE HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Multiple myeloma is an incurable plasma cells malignancy. The choice of initial therapy depends on the biological age of the patient and includes chemotherapy, corticosteroids and immunomodulating agents. Most patients below 65 years of age are thereafter treated with stem cell transplantation. However, almost all patients relapse and become refractory to conventional therapy. Presently, there are no consensus guidelines how to treat relapsed or refractory multiple myeloma. New types of immunomodulatory drugs, such as bortezomib, lenalidomide and thalidomide, are nowadays frequently being used to treat these patients. Thalidomide and lenalidomide inhibit the growth of the myeloma cells by immunomodulatory anti-inflammatory and anti-neoplastic activities. Both drugs can be administered orally. Bortezomib inhibit many proteins (known as proteasomes) that cancer cells need to survive and multiply. It has been shown to have anti-tumor activity in B cell malignancies. It is administered intravenously.

Level of evidence

The systematic literature search identified ten publications of controlled studies of which three randomised, controlled trials (RCTs) and one non-randomised, controlled cohort study were included for grading of evidence. In two of the RCTs lenalidomide was compared with conventional therapy, and in a third RCT bortezomib was compared with conventional treatment in patients with relapsed myeloma. The non-randomised cohort study compared thalidomide with conventional therapy. These studies were of moderate scientific quality. Two small cohort studies of low quality did not contribute to the overall estimation of effect and grading of evidence.

Adverse effects and complications have been reported in 18 case series.

Primary outcome variable**Overall survival:**

Bortezomib. The median overall survival was prolonged by 6 months in bortezomib-treated patients in comparison with dexamethasone-treated patients. The 1-year survival rate increased with 14 % (95 % CI 7-21), (80% vs. 66%). The level of evidence is low according to the GRADE system (GRADE ⊕⊕).

Lenalidomide prolonged the median overall survival by 9 months (GRADE ⊕⊕).

Thalidomid. The 3-year survival rate increased with 34% (95% CI 19-49), in thalidomide-treated patients in comparison to dexamethasone-treated patients (60% vs. 26%).

The level of evidence is very low according to the GRADE system (GRADE ⊕).

Lenalidomide and thalidomide are drugs with similar type of actions. When viewed together they have a positive effect on overall survival (GRADE ⊕⊕).

Secondary outcome variables

Time to progression (TTP) and progression-free survival (PFS): The median TTP was prolonged by 3 months in the bortezomib-treated patients and by 6 months in the lenalidomide-treated patients (GRADE ⊕⊕⊕). The median PFS was prolonged by 6 months in the thalidomide-treated patients in the subgroup of myeloma patients which was treated for their first relapse (GRADE ⊕), while no significant effect was observed in the patients with more than one relapse of the disease.

Complete and partial response: The response rates, measured as M protein in serum and urine, were higher in both the bortezomib and the lenalidomide treated patients than in those treated with dexamethasone (GRADE ⊕⊕⊕).

Quality of life: Only one of the RCTs evaluated the effects on quality of life. Positive effects were reported in bortezomib-treated compared to the dexamethasone-treated patients. However, the level of evidence is very low according to the GRADE system (GRADE ⊕).

Risks

Adverse effects are common for all three drugs and can be serious. The treatment-related mortality has been reported to be about 2 % for both lenalidomide and bortezomib. Bortezomib can cause neuropathy and thrombocytopenia. Lenalidomide can be toxic to the bone marrow and increase the risk of infection. Thalidomide can cause peripheral neuropathy and thrombotic complications.

Ethical aspects

The time to relapse and the overall survival may be prolonged by treatment with these immunomodulatory drugs. However, these effects should be considered in the light of high costs (see below) and possibly negatively affected quality of life due to serious adverse effects. The high cost of treatment may lead to reduced treatment possibilities for other patient categories.

Economical aspects

The direct cost of drugs for conventional chemotherapy is estimated to be 160 - 555 Euros per patient and relapse. The same kind of calculations for bortezomib, lenalidomide and thalidomide resulted in an estimated cost of 31 000 Euros, 45 000 – 55 000 Euros, and 10 000 – 19 000 Euros, respectively. These estimations are associated with a relatively high degree of uncertainty.

Concluding remarks

The treatment of patients with relapsed multiple myeloma with bortezomib, lenalidomid or talidomide can prolong overall survival (6-9 months) and the time to progression to some extent, and result in a better tumour cell response in comparison to conventional corticosteroid therapy. The level of evidence is low with regard to survival (GRADE ⊕⊕) and moderate with regard to tumour cell response (GRADE ⊕⊕⊕).

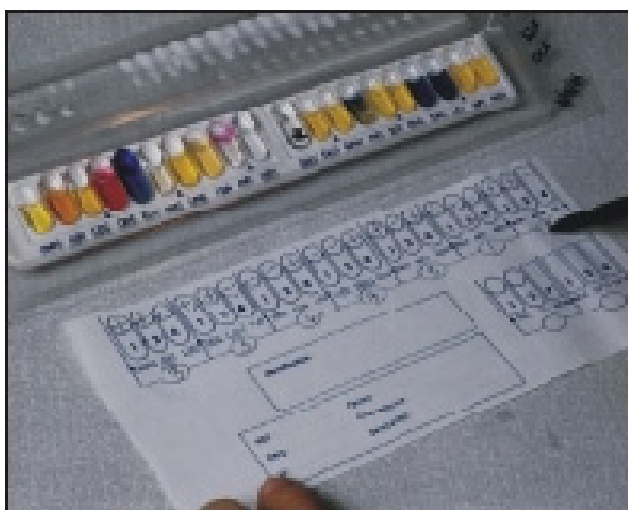
Adverse effects are common and can be serious.

The cost of treatment is high.

On behalf of HTA-centrum Göteborg, Sweden 2011-01-26

Christina Bergh

Läkemedelsbehandling vid relaps av myelom; bortezomib, lenalidomid, talidomid



Vad är HTA?

HTA står för Health Technology Assessment

En systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende:

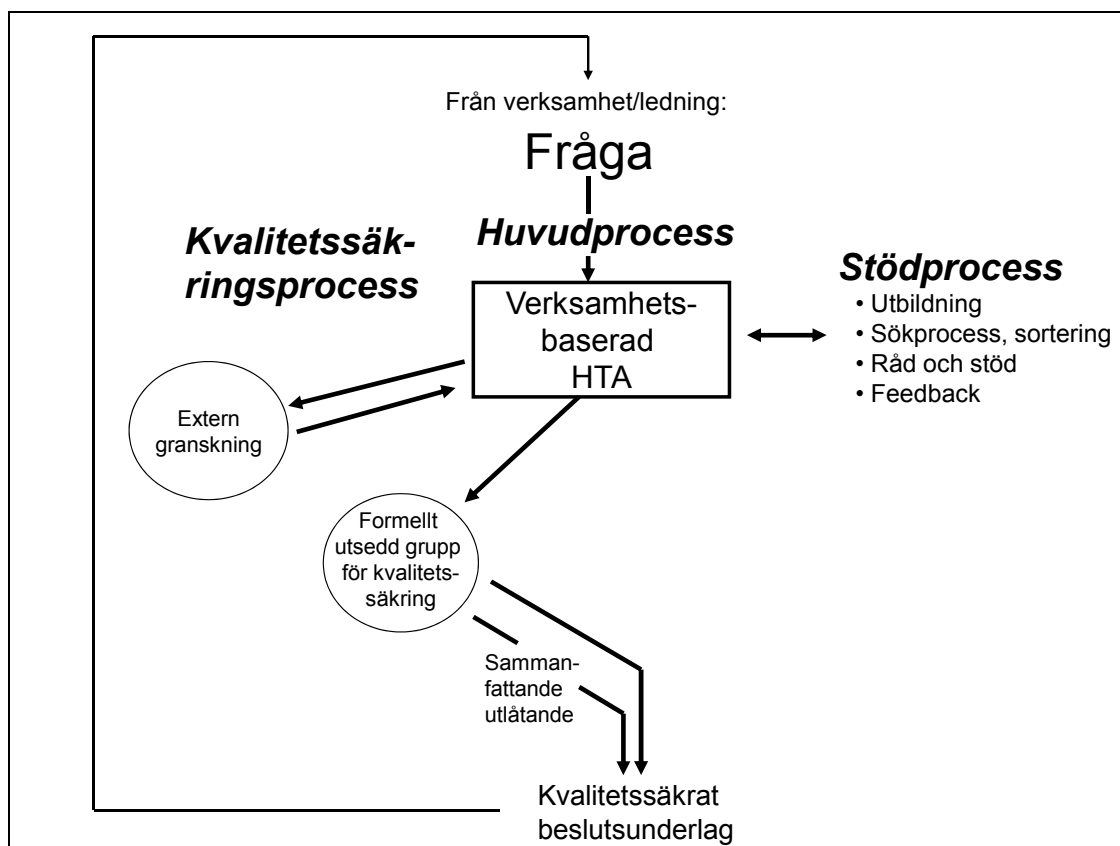
- Effekten i form av patientnytta och risker
- Etiska aspekter
- Organisatoriska aspekter
- Kostnader

HTA-centrum använder sig av det internationellt utarbetade GRADE-systemet för att gradera evidensstyrkan i det sammanlagda vetenskapliga underlaget för slutsatsen avseende en viss fråga. Evidensstyrkan graderas i fyra olika nivåer:

- ◆ Starkt vetenskapligt underlag = ⊕⊕⊕⊕ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 1)
- ◆ Måttligt starkt vetenskapligt underlag = ⊕⊕⊕ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 2)
- ◆ Begränsat vetenskapligt underlag = ⊕⊕ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 3)
- ◆ Otillräckligt vetenskapligt underlag = ⊕ (Motsvarar tidigare Evidensgrad 4)

I GRADE-systemet finns också en rekommendationsdel som inte används av HTA-centrum. Utvärderingen ger ändå vägledning för hälso- och sjukvården. Vid hög och måttlig evidensstyrka för slutsatsen att det finns en positiv effekt är underlaget gott och motiverar sannolikt att metoden tillämpas i hälso- och sjukvårdens kliniska vardag. Begränsad evidensstyrka för samma slutsats visar på att det finns ett visst vetenskapligt underlag som kan motivera att metoden används under förutsättning att andra krav på en acceptabel balans mellan nytta och risk, kostnadseffektivitet och etiska aspekter är uppfyllda. Om evidensstyrkan är otillräcklig indikerar det behov av mer forskning innan metoden börjar tillämpas i klinisk vardag. (GRADE 2004, GRADE List of publications)

Christina Bergh, professor, HTA-chef
HTA-centrum



Figuren visar schematisk HTA-centrums organisation uppdelat på huvudprocess, stödprocess och kvalitetssäkringsprocess.

Innehållsförteckning

Vilken metod vill ni utvärdera?.....	4
Aktuell sjukdom och vård	5
Aktuell teknologi inklusive PICO	9
Evidensprövning	10
Etiska aspekter.....	13
Organisationen	13
Ekonomi	14
Obesvarade frågeställningar	16
Sammanfattning	17

Bilagor:

Bilaga 1a och 1b. Resultattabeller per utfallsmått

Bilaga 2. Exkluderade artiklar

Bilaga 3. Litteratursökningsprocessen

Vilken metod vill ni utvärdera?

Leder behandling med bortezomib (Velcade®), lenalidomid (Revlimid®) eller talidomid (Thalidomide Celegene®) till längre överlevnad jämfört med traditionell behandling hos myelompatienter med återfall efter primär behandling?

1 Vem skall leda projektet?

Per-Ola Andersson, docent, överläkare, Sektionen för Hematologi och Koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

1a. Vem har ställt frågan?

Medicinska sektorsrådet, Västra Götalandsregionen.

1b. Ytterligare frågeställare?

Medarbetare:

Cecilie Blimark, specialistläkare, Sektionen för Hematologi och Koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Ljupco Veskovski, specialistläkare, Sektionen för Hematologi och Koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

1c. Övriga medverkande, från HTA-centrum och externa granskare

Annika Strandell, docent, HTA-centrum

Ola Samuelsson, docent, HTA-centrum

Therese Svanberg, HTA-bibliotekarie

Ann Liljegren, bibliotekarie

Externa granskare:

Anders Larsson, docent, överläkare, Neurolog klin, SÄS

Karin Manhem, docent, överläkare, Med klin, SU/M

1d. Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?

Nej.

Aktuell sjukdom och vård

2a. Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad

- a) Risk för förtida död.
- b) Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.
- c) Påverkan för funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

2b. Aktuella sjukdomens prevalens och incidens?

I Sverige är incidensen av myelom ca 6/100 000 invånare och år. Omräknat till populationen i VGR på ca 1,6 milj innebär det en årlig incidens på ca 100 patienter i VGR.

Totalt sett är myelom fördelat i förhållandet män : kvinnor 2:1. Sjukdomen är ovanlig före 40 års ålder och incidensen ökar med stigande ålder. Medianålder vid debut är 72 år. I tabellen nedan anges prevalensen i VGR hämtad från vårddatabasen VEGA.

Tabell. Antal patienter med multipelt myelom per sjukhus och år.

Sjukhus	2005	2006	2007	2008	2009
ALS	12	19	14	22	19
FSS			1	1	2
KS	20	28	18	18	23
NU	125	135	132	131	140
SkaS	99	111	104	109	102
SU	248	269	267	275	282
SÄS	72	84	96	82	93
Totalt	576	646	632	638	661

2c. Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom primärvård/slutenvård/tandvård?

Myelom är en obotlig sjukdom. Utredning och handläggning sker vanligen i öppenvård av specialist i hematologi eller internmedicin. Utredning inkluderar klinisk undersökning, blodprover, undersökning av serum/urin för bestämning av eventuell M-komponent, benmärgsundersökning och röntgenundersökning av skelettet (för att kartlägga tumörutbredning).

För diagnosen behandlingskrävande myelom används idag internationella diagnoskriterier (IMWG):

1. Klonala plasmaceller i benmärgsprov eller i biopsi från annan lokal (plasmocytom).
2. M-komponent i serum och eller urin.
3. Tecken på ROTI (Related Organ or Tissue Impairment): hyperkalcemi, njurfunktionsnedsättning, anemi, skelettförändringar eller annat fynd (hyperviskositetssyndrom, amyloidos, frekventa bakteriella infektioner).

För diagnosen krävs 1 + 2 + 3 (minst en av punkterna under 3, sekundärt till plasmacellssjukdomen) med ett undantag. Om det saknas en M-komponent i serum och/eller i urin, kan en onormal kvot av fria lätta kedjor (FLC) räcka för att uppfylla kriterium 2. Vid icke sekretoriskt myelom krävs $\geq 10\%$ plasmaceller i benmärg + ROTI.

Behandling

Behandling följer nyligen utarbetade svenska nationella riktlinjer (2009). Målet med behandlingen är att stabilisera patientens sjukdom och åstadkomma så lång tid med god sjukdomskontroll som möjligt.

Den primära behandlingen beror på patientens biologiska ålder vid tidpunkten då patienten når ett behandlingskrävande stadium.

Hos patienter under 65 år ges s.k. induktionsbehandling (oftast med 2-3 kurer med cyklofosfamid, bortezomib och kortison (VCD) eller med talidomid, cyklofosfamid och kortison (CDT)) i 3-4 veckors intervaller. Behandlingen ges polikliniskt. Efter induktionsbehandlingen skördas patientens egna stamceller. Några veckor senare ges patienten högdos cytostatika (melfalan) med efterföljande autolog stamcellstransplantation (ASCT). Detta görs på sjukhus och patienten vårdas i ca 2-4 veckor. Efter autolog stamcellstransplantation finns i dagens riktlinjer ingen generell rekommendation om fortsatt underhållsbehandling varför nuvarande praxis är att primärbehandlingen då avslutas.

Behandling av patienter över 65 år, eller med annan begränsande sjukdom, ges vanligen i öppen vård. Patienten erhåller då vanligen peroralt melfalan + prednisolon (MP) eller per oralt MP med talidomid (MPT). Om patienten svarar på behandlingen fortsätter man med den till dess sjukdomen är i platåfas, vilket definieras som en stabil M-komponent under 3 på varandra följande mätningar med minst en månads mellanrum. Det vanliga är ca 8 kurer med 4-6 veckors intervall, med talidomid kontinuerligt under hela behandlingstiden.

Utvärdering av behandling

Följande kriterier är utarbetade för användning i kliniska studier men är även användbara i klinisk praxis:

CR =	”Complete response”, komplett respons: Ingen påvisbar M-komponent + negativ s.k. immunfixation i serum och urin samt < 5 % plasmaceller i benmärg
VGPR =	”Very good partial response”: Minskning av M-komponent i serum med ≥ 90 % och M-komponent i urin < 100 mg/24 tim + regress av ROTI
PR =	”Partial response”, partiell respons: Minskning av M-komponent i serum med ≥ 50 % och M-komponent i urin ≥ 90 % eller < 200 mg/24 tim + regress av ROTI.
PD =	”Progressive disease”: Nyttillkomna kliniska tecken på sjukdom eller ≥ 25 % ökning av M-komponent i serum och/eller urin.
Platåfas =	stabil M-komponent under 3 på varandra följande mätningar med minst en månads mellanrum.

Behandling vid första relaps.

Relaps (återfall) innebär att sjukdomen progredierat och åter blivit symptomgivande efter att patienten tidigare svarat på behandling med god sjukdomskontroll. Valet av behandlingsregim vid första relaps beror på flera faktorer:

1. Tiden i första platåfas (den starkaste kliniska markören för sjukdomens aggressivitet).
2. Symptomatologin vid diagnos.
3. Symptomatologin vid progress.
4. Tidigare given behandling och dess toxicitet.
5. Patientens ålder, allmäntillstånd, samtidig annan sjukdom, benmärgsfunktion, njurfunktion, etc.

I de nationella riktlinjerna 2009 ges ingen absolut rekommendation avseende vilken behandling som ska användas vid första relaps. Man för istället ett resonemang enligt följande:

Ju längre tiden i första platåfas har varit, ju rimligare är det att upprepa den initiala melfalanbaserade behandlingen. Vid kort tid i platåfas är det istället rimligt att välja en annan behandlingsregim än den initiala. Man rekommenderar då att patienter som har ett snabbt och/eller aggressivt återfall efter primärbehandling (inom 1 år) bör ha ett av de ”nya” läkemedlen som del i behandlingen.

De ”nya” läkemedlen

Till de ”nya” läkemedlen räknas bortezomib, lenalidomid och talidomid .

Bortezomib

Bortezomib är en s.k. proteasominhibitor. Det hämmar moduleringen av proteiner nödvändiga för cellens överlevnad. Bortezomib ges intermittent intravenöst 2 gånger/vecka under 1-2 veckor följt av en veckas uppehåll. Standardregimen är 8 behandlingscykler om patienten svarar på behandlingen. Kända bieffekter är benmärgshämning och neuropatiska biverkningar. Dessa bieffekter är ofta dosbegränsande. Läkemedlet är godkänt för patienter som genomgått minst en tidigare behandling samt som tillägg till MP hos äldre vid primär behandling.

Lenalidomid och talidomid

Medlen har strukturella likheter och har en hämmande effekt på myelomcellens tillväxt via bland annat hämning av kärnbildning och immunmodulering. Båda läkemedlen kan ges per

oralt. Lenalidomid anses ha starkare immunmodulerande och mer benmärgshämmande effekter, och mindre risk för neuropati. Båda läkemedlen är teratogena. Talidomid är idag godkänt för bruk som primär behandling hos äldre i kombination med melfalan och prednison. Det ges då kontinuerligt.

Lenalidomid är godkänt i kombination med dexametason (kortison) för patienter som har provat minst en tidigare behandling. Det ges i 3-veckors cykler följt av en veckas uppehåll. Det är oklart hur lång durationen av behandlingen ska vara, men de ges i allmänhet tills CR, uppnådd platåfas eller tills sjukdomen progredierar.

2d. Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år?

Ca 550 patienter diagnostiseras varje år i Sverige. Av dessa uppskattas att 95 % utreds enligt ovan. Detta motsvarar ca 90 patienter årligen i VGR.

Ca 35-40 % av alla patienter genomgår induktionsbehandling följt av högdos cytostatika och ASCT. Övriga patienter (dvs. 55-65 patienter per år i VGR) behandlas med MP, cyklofosfamid, kortison i högdos med eller utan ett av de ”nya läkemedlen”. Det saknas VGR-data på omfattning och typ av behandlingar som för närvarande ges vid första relaps, .

Det nationella myelomregistret INCA startade 2008 registrering av myelompatienter (nyinsjuknade). Data avseende behandling vid relaps finns ännu inte tillgängliga. Man kan uppskatta att ca 80 % av alla primärt behandlade patienter kommer i fråga för relapsbehandling. I VGR skulle det motsvara ca 70 patienter varje år. Beroende på faktorer i primärbehandlingen (dvs. vilka medel man redan fått, toxicitet osv.) uppskattas att 50 till 70 patienter per år är aktuella för behandling med ett ”nytt läkemedel” p.g.a. relaps. Det saknas idag specifika rekommendationer avseende vilket av dessa tre läkemedel som då bör väljas.

2e. Patientens normala väg genom vården.

Patienter remitteras ofta från primärvården eller andra vårdgivare till hematolog - eller medicinmottagning. Patienterna följs sedan på dessa mottagningar från diagnos till sin död. Se även under punkt 2c.

2f. Faktisk väntetid till utredning/behandling i dagar.

Vid skäligen misstanke om ev. myelomdiagnos uppfyller SU/Sahlgrenska idag regionens krav på handläggning vid cancersjukdom, dvs. att utredning startas inom 2 veckor från remissens ankomst.

Aktuell teknologi

3a. Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser

Behandling med bortezomib, lenalidomid och talidomid vid relaps av myelom.

3b. Verksamhetens/ HTA-projektgruppens uppfattning om teknologins potentiella värde.

De senaste 10 åren har tre läkemedel (bortezomib, lenalidomid och talidomid) introducerats för behandling av myelom. Dessa har helt andra verkningsmekanismer än traditionella cytostatika och man kan förvänta sig en fortsatt utveckling inom detta farmakologiska område. De etablerade behandlingsstrategierna är också under omprövning.

Flera nyligen publicerade randomiserade studier har talat för att en förlängd överlevnad kan uppnås när de ”nya läkemedlen” används vid relapsbehandling. Även observationsstudier rapporterar att myelompatienter lever längre under det senaste decenniet än tidigare. Detta tolkas delvis bero på introduktionen av de ”nya läkemedlen” (Kumar 2008, Barlogie och Attal 2010, Vangsted 2010, Kristinsson 2007). En brittisk HTA-rapport (NICE 2007) rekommenderar de ”nya läkemedlen” i olika stadier av sjukdomen.

Talidomid och bortezomib är redan dokumenterade och godkända som primär behandling i kombination med MP hos patienter över 65 år (San Miguel 2008, Facon 2007, Palumbo 2008, Hulin 2009). Talidomid ges också i flera länder som underhållsbehandling baserat på tre randomiserade studier som visat förlängd progressionsfri och total överlevnad (Barlogie 2008, Attal 2006, Spencer 2009). Under 2011 väntas två studier som använder lenalidomid som underhåll efter högdos publiceras. Preliminära resultat har rapporterats och indikerar en ökad progressionsfri överlevnad. Studier pågår av pomalidomid, en vidareutveckling av lenalidomid.

De ”nya” läkemedlen har också studerats i olika kombinationer som förbehandling innan insättning av hög dos melfalan. Lovande data avseende behandlingssvar har rapporterats. Exempelvis har bortezomib och kortison visat en förbättrad progressionsfri överlevnad jämfört med standardbehandling (VAD-kombination) (Harousseau 2010). Överlevnadsdata väntas komma inom de närmaste åren.

I Sverige, och i VGR, används redan idag dessa ”nya läkemedel” i allt större omfattning. De ersätter allt oftare konventionella cytostatikabehandlingar, och användningen av de rekommenderade äldre behandlingsformerna används i mindre omfattning än tidigare. Både svenska (2009) och brittiska nationella riktlinjer för myelom har rekommendationer som anger i vilka situationer de nya medlen bör användas, vilket kan vara aktuellt både vid primär behandling som vid relaps.

Det finns stor anledning att tro att en större användning av de nya preparaten skulle kunna förbättra överlevnaden och samtidigt ge en god sjukdoms- och symptomkontroll.

3c. Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i en mening

Leder behandling med bortezomib (Velcade®), lenalidomid (Revlimid®) eller talidomid (Thalidomide Celegene®) till längre överlevnad jämfört med traditionell behandling hos myelompatienter med återfall efter primärbehandling?

3d. Ange PICO (*P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome*)

P = Vuxna patienter med myelom och som insjuknat med relaps (återfall) efter en initialt lyckad primär behandling (benmärgstransplantation; cytostatika; cytostatika + talidomid)

I = Bortezomib (Velcade®), lenalidomid (Revlimid®), talidomid (Thalidomide Celegene®), ev. i kombination med kortison

C= Cytostatika, kortison, transplantation, ev. i kombination

O= Primärt utfall: Överlevnad (Overall survival; OS)
Sekundära utfall: Progressionsfri överlevnad (progression-free survival; PFS)
Tid till progression (TTP)
Komplett respons (complete response; CR)
Partiell respons (partial response; PR)
Livskvalitet
Biverkningar/komplikationer

3e. Ämnesord.

Multiple myeloma, drug therapy, recurrence, thalidomide, lenalidomide, bortezomib
Multipelt myelom, läkemedelsterapi, återfall, talidomid, lenalidomid, bortezomib

Evidensprövning

4. Systematisk litteratursökning - görs av biblioteket i samråd med projektgruppen och HTA-centrum (Redovisas av biblioteket - bilaga 3)

Biblioteket utförde under mars 2010 sökningar i databaserna PubMed, EMBASE, CINAHL, the Cochrane Library, PsycINFO samt ett antal kompletterande HTA-databaser. Sökningarna kompletterades med genomgång av referenslistor i relevanta artiklar. Sammanlagt identifierades 2313 artiklar, varav 856 var dubletter och 1268 abstracts kunde sorteras bort av andra orsaker. Ytterligare 129 artiklar sorteras bort efter fulltextläsning; 60 artiklar skickades vidare till gruppen. 28 av dessa artiklar (inklusive 2 systematiska översikter/HTA-rapporter) stämde med PICO och utgör underlag för rapporten. 10 av originalartiklarna baserades på kontrollerade studier och har granskats enligt mall. Artikelgranskningen baseras på SBU:s granskningsmallar (2008). Dessa mallar har utarbetats av professor Olle Nyrén, Karolinska Institutet, Stockholm.

Sökstrategier, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3, tillsammans med referenslistor. Sökning samt bortsortering av abstracts genomfördes av två bibliotekarier (TS och AL), i samråd med HTA-gruppen och HTA-centrum.

5a. Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin

Den systematiska litteratursökningen identifierade tre randomiserade, kontrollerade studier, med ytterligare fyra följdpublikationer och en icke-randomiserad kohortstudie. I två av de randomiserade studerades lenalidomid (MMM-09 med 353 patienter; Weber 2007 och MMM-010 med 351 patienter; Dimopoulos 007) och den tredje bortezomib (APEX, 669 patienter; Richardson 2005). I alla tre studierna behandlades kontrollgrupperna med högdos kortison (dexametason). I kohortstudien jämfördes talidomid/kortison med konventionell cytostatikabehandling (Palumbo 2004). De tre randomiserade studierna bedömdes ha medelhög kvalitet liksom kohortstudien.

Bedömningen av kunskapsläget för toxicitet och komplikationer baseras på ovanstående studier samt fallserier med totalt 1601 talidomid-patienter, 1674 bortezomib-patienter och 1660 lenalidomid-patienter. Två ytterligare kohortstudier som bedömdes ha låg kvalitet användes inte i analysen av kunskapsläget (Kumar 2008 och Palumbo 2005).

PRIMÄRT UTFALL

Överlevnad:

Bortezomib.

Bortezomib förlängde medianöverlevnaden med ca 6 månader och 1-årsöverlevnaden var 80 % i bortezomib-gruppen jämfört med 66 % hos patienter med kortisonbehandling, dvs. en ökning med 14 % (GRADE ⊕⊕).

Lenalidomid

Lenalidomid förlängde medianöverlevnaden med ca 9 månader (GRADE ⊕⊕).

Talidomid

3-årsöverlevnaden var 60 % hos talidomid-behandlade patienter jämfört med 26 % hos patienter som fått konventionell cytostatika behandling, dvs. en ökning med 34 % (GRADE ⊕). Hos patienter med mer än en relaps sågs ingen skillnad i median överlevnad, då talidomid jämfördes med konventionell behandling.

Strukturellt har lenalidomid och talidomid vissa likheter och kan betraktas som en grupp läkemedel. Det vetenskapliga underlaget avseende en viss positiv effekt på överlevnad stärks då något (GRADE ⊕⊕).

Ingen av studierna mätte överlevnad som primärt utfall.

SEKUNDÄRA UTFALL

Tid till progression (TTP) och progressionsfri överlevnad (PFS):

Median TTP förlängdes med ca 3 månader av bortezomib och med ca 6 månader av lenalidomid jämfört med kortisonbehandling (GRADE ⊕⊕⊕). Median PFS förlängdes med 6 månader av talidomid i en subgrupp av patienter som behandlades vid första relaps (GRADE ⊕), medan ingen signifikant effekt noterades i subgruppen som fått flera tidigare relapsbehandlingar.

Komplett (CR) och partiell respons (PR) (mäts fr.f.a. som M protein i serum och urin):

Bortezomib: Kombinerat behandlingssvar (CR+PR) var signifikant bättre jämfört med kortisonbehandling (38 % vs. 18 %), liksom CR (6 % vs. 1 %) och PR (32 % vs. 17 %).

Lenalidomid: Kombinerat behandlingssvar (CR+PR) var signifikant bättre jämfört med kortisonbehandling (60 % vs. 22 %), liksom CR (15 % vs. 2 %).

Bortezomib och lenalidomid resulterade i ett effektivare behandlingssvar än traditionell behandling (GRADE ⊕⊕⊕).

Livskvalitet:

Endast en studie har studerat livskvalitet och redovisade vissa positiva effekter av bortezomib jämfört med kortisonbehandling. Bortezomib-patienter visade bättre Global Health Status samt bättre värden avseende fysisk hälsa, kognitiv och emotionell funktion. Dokumentationen bedöms som otillräcklig (GRADE ⊕).

Toxicitet:

Bortezomib kan ge upphov till en smärtsam neuropati (6-12 %) och trombocytopeni (15-30 %, grad 3-4). Dessutom får 5-6 % magtarm-biverkningar (grad 3-4). Den behandlingsrelaterade dödligheten har rapporterats vara ca 2 %.

Lenalidomid är benmärgstoxiskt (trombocytopeni 6-15 % och neutropeni i 29-41 %, grad 3-4) och ökar infektionsrisken (pneumoni hos 8 %). DVT rapporteras i en frekvens av 3-14 %. Den behandlingsrelaterade dödligheten har rapporterats vara 2-3 %. Lenalidomid orsakar sällan perifer neuropati.

Talidomid kan orsaka perifer neuropati (6-9 % med grad 3-4), förstoppning (26-78% varav 15 % med grad 3-4) och djup ventrombos (DVT; 2-15 %). Den har relativt liten hematologisk toxicitet och ingen behandlingsrelaterad dödlighet har rapporterats.

5b. Resultattabeller per utfallsmått - bilaga 1a och 1b.

En fullständig tabell på samtliga biverkningar i de olika studierna kan rekvireras från HTA-centrum; bilaga 1 c.

5c. Exkluderade artiklar - bilaga 2

5d. Pågående vetenskapliga studier?

En sökning i www.clinicaltrials.gov (2010-09-22) med sökorden (multiple myeloma) AND (relapse OR relapsing OR recurrence OR recurrent OR recurrences OR refractory OR progressive OR "second line") AND (revlimid OR lenalidomide OR thalidomide OR velcade OR bortezomib) gav 217 träffar. Nittioåtta av dessa studier ansågs relevanta för ämnet, dvs. där effekten av dessa "nya" läkemedel eller vidareutvecklade läkemedel, i kombination eller ensamt, utvärderas hos myelompatienter med relaps. Studierna varierar från fas I till fas III-studier. Ingen avslutad RCT som uppfyllde PICO-kriterierna i denna HTA-rapport kunde inte identifieras.

6. Vilken specialitetsförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?

- Socialstyrelsen
- Specialistföreningar
- Sektorsråd
- Annat

Vilken specialistförening eller sektorsråd?

Diagnosgruppen för plasmacellssjukdomar: Nationella riktlinjer för myelom (2009).

Etiska aspekter - dessa skall besvaras efter litteratursökning/läsning

7a. Etiska konsekvenser

Det finns visst vetenskapligt stöd för att en ökad användning av de ”nya läkemedlen” innebär att fler myelompatienter kan leva längre och dessutom få längre tid utan sjukdomssymptom. Kostnaden är emellertid hög och det finns risk att begränsade läkemedelsbudgetar inte tillåter en ökad användning. En konsekvens kan således bli att patienter riskerar att undanhållas en potentiellt livsförlängande behandling pga. av ekonomiska skäl.

En mindre andel patienter upplever signifikanta biverkningar av behandlingen men data om livskvalitet är hittills mycket sparsamma. En etisk konsekvens kan följaktligen vara, för en minoritet av patienterna, att man förlänger överlevnaden till priset av en lägre livskvalitet.

7b. Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?

Behandlingskostnaden för dessa nya preparat är hög. Det innebär att andra patientgrupper eller annan vård kan påverkas negativt, dvs. trängas undan, om inga extra ekonomiska resurser tillförs.

Organisationen

8a. När kan den nya teknologin börja användas?

Behandling med dessa tre preparat ges redan på Sahlgrenska Universitetssjukhuset och övriga sjukhus i VGR (SÄS, Skövde, Lidköping, Uddevalla, Kungälv). De används också på de flesta sjukhus i övriga delar av Sverige.

8b. Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?

Se punkt 8a.

8c. Medför nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?

Ett ökat användande av bortezomib (som ges intravenöst) medför ett något större behov av sjuksköterskor.

De perorala behandlingsalternativen (talidomid och lenalidomid) kan tas av patienten själv i hemmet och kräver minimal blodprovsovervakning. Detta kan frigöra personal då dessa patienter tidigare har varit föremål för intravenösa cellgiftbehandlingar som i sin tur dessutom ofta kan leda till infektioner med behov av sjukhusinläggning.

8d. Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR?

Mycket ringa.

Ekonomi - Dessa skall besvaras efter litteratursökning/läsning .
--

9a. Nuvarande kostnader?

Patienter med relaps efter primär behandling har tidigare behandlats med konventionella cellgiftskurer. Kostnaderna för dessa är svåra att uppskatta då de flesta är benmärgstoxiska och leder till nedsatt immunförsvar med risk för infektioner och sjukhusinläggning.

Nedan redovisas de beräknade direkta läkemedelskostnaderna per patient för de vanligaste regimerna:

Melfalan 100 mg/m ² i.v. + stamceller (inkl ca 3 dgr vårdtid i sjukhus):	ca 40 000 kr
Melfalan/prednison (MP): månadskostnad 200 kr/cykel, oftast 8 cykler:	ca 1600 kr
Cyklofosamid-Deltison i.v.: 650 kr, ges var 3:e vecka, 6-8 cykler.	ca 4-5200 kr
Melfalan 30 mg iv, ca 700 kr, ca 3 behandlingar.	ca 2100 kr
Högdos steroider, ca 500 kr/mån, 3-4 behandlingar.	ca 1500-2000 kr

9b. Kostnader med nya teknologin?

Bortezomib ges i cykler om 3 veckor (mediandos ca 2,2 mg) tills bästa behandlingsvar uppnås och vanligen genomgår en patient 8 cykler. Kostnaden per kur bortezomib, planerad dos 1,3 mg/m² är ca 36 000 kr. Detta innebär en total behandlingkostnad på minst 290 000 kr per patient.

Lenalidomid i dosen 25 mg/dag ges i 3-veckors cykler med 1 veckas uppehåll. Om behandlingen har avsedd effekt ges vanligen ca 8-10 cykler. Detta innebär en total behandlingkostnad på ca 418 000-520 000 kr per patient.

Behandling med talidomid i dosen 100-200 mg/dygn (ensamt eller i kombination med cytostatika) kostar ca 7 000 -14 500 kr/månad. Man ger upprepade kurer tills bästa behandlingssvar uppnås och därefter ytterligare ett par kurer alternativt fortsatta upprepade kurer ända tills sjukdomen åter progredierar. Med en mediantid för behandling per patient på 12 månader blir den sammanlagda kostnaden ca 90 000-175 000 kr.

Beräkning av kostnaderna är förknippat med stor osäkerhet. Vi bedömer att ca 50-70 patienter kan bli föremål för behandling med de dessa läkemedlen (se punkt 2d).

9c. Totala kostnadsförändringar?

De direkta kostnaderna för läkemedlen har beskrivits under punkt 9b. Då myelom fortfarande är en obotbar sjukdom och alla patienter kommer att återfalla efter ett initialt bra behandlingssvar skjuts vårdbehovet i sluten- och öppenvård framåt i tiden. Det är svårt att uttala sig om eventuella besparingar för verksamheterna.

Uträkningar om de samhällsekonomiska besparingarna för VGR till följd av förbättrad arbetsförmåga etc. har inte gjorts, se dock punkt 9e nedan.

9d. Finns utrymme för merkostnader inom egen budget?

Nej.

9e. Finns hälsoekonomiska analyser?

Den brittiska HTA-rapporten från NICE innehåller två hälsoekonomiska analyser; bortezomib (2007 med uppdatering 2010) och lenalidomid (2009). Bortezomib-behandling vid första relaps resulterade i en ICER (incremental cost-effectiveness ratio) på £ 20 700 (drygt 200 000 kr) per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QUALY). Till följd av denna analys rekommenderar denna HTA-rapport att godkänna behandlingen vid första relaps av sjukdomen men ansåg inte att kostnaden för behandling vid senare relapser kan rättfärdigas. Man rekommenderar även att godkänna behandling med lenalidomid för patienter vid första relaps trots en betydlig högre kostnad per vunnet QALY: £ 46 800 (ca 500 000 kr).

Obesvarade frågeställningar

10a. Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?

Det saknas jämförande studier mellan bortezomib, lenalidomid och talidomid avseende effekter hos myelompatienter med relaps (s.k. ”head-to head”-jämförelser). Det saknas sålunda dokumentation avseende om t.ex. bortezomib är effektivare än lenalidomid, eller vice versa.

Det saknas helt dokumentation om lenalidomids och talidomids effekt på livskvalitet. Dokumentationen avseende bortezomibs effekt på livskvalitet är begränsad.

10b. Finns det inom er verksamhet intresse för att initiera studier inom området?

Ja. Vi har sedan många år ett nära samarbete med den nordiska myelomstudiegruppen (NMSG) där vi har deltagit och deltar i flera kliniska fas-III-studier. Då jämförande studier mellan de nya läkemedlen saknas, har vi ett starkt intresse att genomföra sådana randomiserade, kontrollerade studier.

Sammanfattning

Metod och målgrupp:

Behandling med något av läkemedlen bortezomib, lenalidomid eller talidomid hos myelompatienter med första relaps efter primär behandling.

Frågeställning PICO:

Leder behandling med bortezomib, lenalidomid eller talidomid till längre överlevnad jämfört med traditionell behandling hos myelompatienter med relaps (återfall) efter en initialt lyckad primär behandling?

Studerad patientnytta:

Bortezomib jämfört med kortisonbehandling

Överlevnaden förlängdes 6 månader (Evidensgrad ⊕⊕ enligt GRADE).

Tid till sjukdomsprogression (TTP) förlängdes 3 månader (GRADE ⊕⊕⊕)

Komplett (CR) och partiellt behandlingssvar (PR) förbättrades (GRADE ⊕⊕⊕).

Lenalidomid jämfört med kortisonbehandling

Överlevnaden förlängdes 9 månader (Evidensgrad ⊕⊕ enligt GRADE).

TTP förlängdes 6 månader (GRADE ⊕⊕⊕).

CR och PR förbättrades (GRADE ⊕⊕⊕).

Talidomid jämfört med konventionell cytostatika behandling

3-års överlevnaden ökade (60% vs. 26%), (GRADE ⊕).

Progressionsfri överlevnad (PFS), median PFS ökade (17 vs. 11 månader), (GRADE ⊕).

Biverkningar:

Samtliga tre läkemedel kan orsaka allvarliga biverkningar. Biverkningsrelaterad mortalitet har rapporterats för bortezomib och lenalidomid.

Bortezomib kan ge framförallt neuropatiska och gastrointestinala biverkningar.

Lenalidomid har jämfört med thalidomid mildare neuropatiska biverkningar, samma risk för tromboembolism, men ökad frekvens av hematologisk toxicitet.

Talidomid kan ge signifikanta biverkningar i form av neuropati och risk för tromboembolism.

Etiska frågeställningar:

Är det etiskt försvarbart att inte ge behandling som förlänger överlevnaden samt tiden utan sjukdomssymptom? Kostnaden för preparat är hög vilket innebär att det kan finnas risk för att andra patientgrupper eller annan vård kan påverkas negativt genom s.k. undanträngningseffekt.

Ekonomiska aspekter:

Kostnader för behandling med dessa läkemedel är betydligt högre än för konventionell cytostatikabehandling. Kostnaden för en relapsbehandling är lägre för talidomid än för de andra läkemedlen. Hälsoekonomiska aspekter är ofullständigt kända.

Samlad bedömning av evidensläget:

Behandling med bortezomib, lenalidomid eller talidomid vid återfall i myelom kan ge en något ökad överlevnad, en viss förlängd tid till återfall samt ett bättre behandlingsvar jämfört med konventionell behandling. Det vetenskapliga underlaget för en förlängd överlevnad är begränsat (GRADE ⊕⊕) och är måttligt starkt avseende behandlingsvar (GRADE ⊕⊕⊕).

Bilaga 1a

Resultattabell per utfallsmått: Överlevnad

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat: Övelevnad (Overall survival; OS) Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
Richardson et al. 2005	<p>APEX. RCT 669 patienter med relapserat myelom (1-≥4 tidigare behandlingar) randomiserades till Bortezomib (btz) 1.3 mg/kvm på dag 1, 4, 8, 11 under 8 treveckorscykler, med därpå följande behandling på dag 1, 8, 15, 22 under 3 femveckorscykler, <i>eller</i> högdos Dexametason (dex) 40 mg på dag 1-4, 9-12, samt 17-20 under 4 femveckorscykler, följt av behandling på dag 1-4 under fem fyraveckorscykler. Patienter som fått Dex tilläts byta till Btz i en 'companion study' efter sjukdomsprogress.</p> <p>333 fick btz och 336 fick dex</p>	1-års-överlevnad: 80% btz, 66% dex (P=0.003)		Medelhög
Richardson et al. 2007	<p>APEX. RCT Extended follow-up +14 månader (median FU 22 mån).</p>	Median OS: 29.8 mån för btz, 23.7 mån för dex (P=0.027)		
San-Miguel et al. 2008	<p>APEX. Subgruppsanalys. 330 av 333 patienter som fick btz, delades upp i grupper beroende på Kreatinin Clearance.</p>	<p>Median OS: Btz 22.8 mån hos CrCl =/<50 ml/min, 30.0 mån hos CrCl >50 ml/min. (P=0.07)</p> <p>Median OS Dex 12.6 mån hos CrCl =/<50 ml/min, 25.3 mån hos CrCl >50 ml/min. (P=n.s)</p>		

Bilaga 1a

Resultattabell per utfallsmått: Överlevnad

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat: Övelevnad (Overall survival; OS) Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
Weber et al. 2007.	RCT: MM-009-Study. 353 patients. Lenalidomide. 177 patienter fick lenalidomide 25 mg (dag 1-21 i en 28-dagars cykel), 176 fick placebo. Båda grupper fick dexametason 40 mg dag 1-4, 9-12, 17-20 under de första 4 cyklerna. Därpå följande cykler gavs dexametason endast dag 1-4. 38 % av patienterna i första relaps, övriga ≥ 2 relaps.	Median OS: 29.6mån med lenalidomide, 20.2 mån med placebo (P<0.001)		Medelhög
Dimopoulos et al. 2007.	RCT: MM-010-Study. 351 patients. Lenalidomide. 176 patienter fick lenalidomide 25 mg (dag 1-21 i en 28-dagars cykel), 175 fick placebo. Båda grupper fick dexametason 40 mg dag 1-4, 9-12, 17-20 under de första 4 cyklerna. Därpå följande cykler gavs dexametason endast dag 1-4. 32 % av patienterna i första relaps, övriga ≥ 2 relaps. Primary endpoint: TTP	Median OS "was not reached" med lenalidomide, 20.6 mån med placebo, vid tiden för den sista analysen (P=0.03) Maj 2006 hade 26.7% av patienterna i lenalidomide gruppen avlidit, jämfört med 34.3% i placebogruppen.		Medelhög

Bilaga 1a

Resultattabell per utfallsmått: Överlevnad

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat: Övelevnad (Overall survival; OS) Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
Dimopoulos et al. 2009.	MM-010 och -009-Studierna sammanslagna. 704 patienter.	Median OS (follow-up 48 mån): OS 38.0 mån med lenalidomide, 31.6 mån med placebo (P=0.045).	47.6% av patienterna som fick placebo erhöll lenalidomid baserad behandling efter sjukdomsprogression eller 'study unblinding'	
Palumbo et al. 2004.	Kohortstudie. 120 myelompatienter relapserade/refraktära (till en eller flera terapier) behandlades med thalidomide (thal) 100 mg/dag + dexametason (dex) 40 mg dag 1-4 i varje månad. De jämfördes med en kontrollgrupp på 120 myelompatienter med matchande s-beta2-mikroglobulin-nivåer och Durie-Salmon stadium som istället fick konventionell kemoterapi (CC), som t ex intermediärdos cyklofosamid, MP, VAD, VMCP-VBAP.	Median OS (hos pat med bara 1 tidigare terapi) : "Has not been reached" för Thal-Dex, sannolikheten för överlevnad efter 3 år var 60% med Thal-Dex och 26% med CC (P=0.0016) Median OS (hos pat med >1 tidigare terapi) 19 mån för både Thal-Dex och CC (P=NS).		Medelhög

Bilaga 1a

Resultattabell per utfallsmått: Överlevnad

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat: Överlevnad (Overall survival; OS) Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
----------------	---	---	-------------	---

Palumbo et al. 2005.	Kohortstudie 90 patienter med myelom som vid diagnos genomgått autolog stamcellstransplantation (ASCT). Som 'salvage therapy' vid återfall fick 43 av dem Thal-Dex, 28 fick ny ASCT och 19 fick CC.	Median OS (från första relaps): 55.5 mån med Thal-Dex, 15 mån med ny ASCT och 27.5 mån med CC (P=0.008)		Låg
Kumar et al. 2008.	Kohortstudie. 2 kohorter vid Mayo Clinic. Den ena kohorten hade 387 patienter, som relapserat efter ASCT. Den andra kohorten hade 2981 nydiagnosticerade patienter.	I den mindre gruppen kunde man se förbättrad överlevnad (OS) räknat från tidpunkten vid relaps hos dem som relapserat efter år 2000 (då det blev mer tillgängligt med thal, btz, lenalidomid): 23.9 mån, jämfört med dem som relapserat före år 2000, 11.8 mån (P<0.001) Patienter behandlade med <i>någon</i> de nya medicinerna hade längre överlevnad räknat från relaps: 30.9 mån jämfört med 14.8 mån hos dem som inte fått dessa mediciner (P<0.001).		Låg

Bilaga 1b

Resultattabell per utfallsmått: : Livskvalitet, Progressionsfri överlevnad, Tid till nästa behandling, Komplet/partiell respons

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat: PFS, CR/PR, TTP, livskvalitet. Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
Richardson et al. 2005	APEX. RCT 669 patienter med relaps myelom randomiserades till att antingen få Bortezomib (btz) eller högdos Dexametason	Kombinerad CR+PR 38% för btz, 18% för dex (P<0.001) CR 6% för btz, 1% för dex (P<0.001) PR 32% för btz, 17% för dex Minor respons 8% för btz, 17% för dex Ingen förändring 43% för btz, 48% för dex PD 7% för btz, 13% för dex Kunde inte utvärderas 3% btz, 4% dex Median TTP 6.22 mån (189 dgr) btz, 3.49 mån (106 dgr) dex (P<0.001)		Medelhög
Richardson et al. 2007	APEX. RCT Extended follow-up +14 månader.	Kombinerad CR+PR 43% för btz CR 9% för btz PR 34% för btz Median TTP 6.22 mån (189 dgr) btz, 3.49 mån (106 dgr) dex		

Bilaga 1b

Resultattabell per utfallsmått: : Livskvalitet, Progressionsfri överlevnad, Tid till nästa behandling, Komplet/partiell respons

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat: PFS, CR/PR, TTP, livskvalitet. Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
San-Miguel et al. 2008	APEX. Subgruppsanalys. 330 av 333 patienter som fick btz, delades upp i grupper beroende på Kreatinin Clearance.	RR (CR+PR) Btz 40% hos CrCl \leq 50 ml/min, 38% hos CrCl >50 ml/min. Median TTP Btz 4.9 mån hos CrCl \leq 50 ml/min, 6.2 mån hos CrCl >50 ml/min. (P=0.62) RR (CR+PR) Dex 16% hos CrCl \leq 50 ml/min, 18% hos CrCl >50 ml/min. Median TTP Dex 2.8 mån hos CrCl \leq 50 ml/min, 3.5 mån hos CrCl >50 ml/min.		Medelhög
Lee et al. 2008.	APEX. QoL. Health-related quality of life (HRQL) mättes prospektivt under fas-III-APEX-studien, hos pat med btz respektive dex vid relaps myelom. Standardiserade frågefomrular (EORTC-QoL-questionnaires och Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecology Oncology Group-Neurotoxicity (NTX) side-effects questionnaires) användes vid baseline och var sjätte vecka up till 42 veckor.	Btz patienter visade signifikant bättre Global Health Status jämfört med patienter som endast fick dex. Dessutom signifikant bättre värden avseende fysisk hälsa, samt kognitiv och emotionell funktion.	Förbättrad QoL kunde bara delvis förklaras av förbättrad överlevnad.	Medelhög

Bilaga 1b

Resultattabell per utfallsmått: : Livskvalitet, Progressionsfri överlevnad, Tid till nästa behandling, Komplet/partiell respons

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat: PFS, CR/PR, TTP, livskvalitet. Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
Weber et al. 2007.	RCT: MM-009-Study. 353 patients. Lenalidomide.	OR (CR+nCR+PR) 61.0% med lenalidomide, 19.9% med placebo.(P<0.001). CR 14.1% med lenalidomide, 0.6% med placebo. Median TTP 11.1mån med lenalidomide, 4.7 mån med placebo (P<0.001).		Medelhög
Dimopoulos et al. 2007.	RCT: MM-010-Study. 351 patients. Lenalidomide. Primary endpoint: TTP	OR (CR+PR) 60.2% med lenalidomide, 24.0% med placebo (P<0.001). CR 15.9% med lenalidomide, 3.4% med placebo (P=0.001). Median TTP 11.3mån med lenalidomide, 4.7 mån med placebo (P<0.001).		Medelhög

Bilaga 1b**Resultattabell per utfallsmått: : Livskvalitet, Progressionsfri överlevnad, Tid till nästa behandling, Komplett/partiell respons**

Författare, år	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat: PFS, CR/PR, TTP, livskvalitet. Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Kvalitet (kan variera per utfallsmått)
Dimopoulos et al. 2009.	MM-010 och -009-Studierna sammanslagna. 704 patienter.	OR (CR+PR) 60.6% med lenalidomide, 21.9% med placebo (P<0.001). CR 15.0% med lenalidomide, 2.0% med placebo (P=0.001). Median TTP 13.4 mån med lenalidomide, 4.6 mån med placebo (P<0.001).	47.6% av patienterna som fick placebo erhöll lenalidomide baserad behandling efter sjukdomsprogression eller 'study unblinding'	Medelhög
Palumbo et al. 2004.	Kohortstudie. 120+120 patienter thalidomide. Jämfördes med konventionell kemoterapi	Median PFS (hos pat med bara 1 tidigare terapi) 17 mån med Thal-Dex, 11 mån med CC (P=0.0024). Median PFS (hos pat med >1 tidigare terapi) 11 mån med Thal-Dex, 9 mån med CC (P=NS).		Medelhög
Palumbo et al. 2005.	Kohortstudie 90 patienter genomgått autolog stamcellstransplantation (ASCT). Som 'salvage therapy' vid återfall fick 43 av dem Thal-Dex, 28 fick ny ASCT och 19 fick CC.	Median PFS 20.3 mån med Thal-Dex, 9 mån med ny ASCT och 4.5 mån med CC (P<0.001 ASCT/CC vs Thal-Dex).		Låg

Bilaga 3: Litteratursökningsprocessen

Fokuserad fråga:

Leder behandling med bortezomib (Velcade®), lenalidomid (Revlimid®) eller talidomid (Thalidomide Celegene®) till längre överlevnad jämfört med traditionell behandling hos myelompatienter med återfall efter primärbehandling?

PICO:

P = Vuxna patienter med myelom och som insjuknat med relaps (återfall) efter en initialt lyckad primär behandling (benmärgstransplantation; cytostatika; cytostatika + talidomid)

I = Bortezomib (Velcade®), lenalidomid (Revlimid®), talidomid (Thalidomide Celegene®), ev. i kombination med kortison

C = Cytostatika, kortison, transplantation, ev. i kombination

O = Primärt utfall: Överlevnad (Overall survival; OS)
Sekundära utfall: Progressionsfri överlevnad (progression-free survival; PFS)
Tid till progression (TTP)
Komplett respons (complete response; CR)
Partiell respons (partial response; PR)
Livskvalitet
Biverkningar/komplikationer

Sökstrategi

PubMed 2010-03-04

multiple myeloma OR myelomas OR myeloma OR myelomatosis

AND

relaps* OR recurrence OR recurrent OR recurrences OR refractory OR resistant OR progressive OR secondline OR "second line" OR second-line

AND

revlimid OR lenalidomide OR thalidomide OR thalidomid OR talidomid OR talidomide OR velcade OR velcad OR bortezomib

NOT

Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Comment[ptyp]

Limits: English

832 träffar

EMBASE (OVID SP) 2010-03-04

(myelomas OR myeloma OR myelomatosis).ab. OR (myelomas OR myeloma OR myelomatosis).ti. OR (myelomas OR myeloma OR myelomatosis).sh. OR exp multiple myeloma/

AND

(relaps* OR recurrence OR recurrent OR recurrences OR refractory OR resistant OR progressive OR secondline OR "second line" OR second-line).ab. OR (relaps* OR recurrence OR recurrent OR recurrences OR refractory OR resistant OR progressive OR secondline OR "second line" OR second-line).ti. OR (relaps* OR recurrence OR recurrent OR recurrences OR refractory OR resistant OR progressive OR secondline OR "second line" OR second-line).sh. OR exp recurrent disease/

AND

(revlimid OR lenalidomide OR thalidomide OR thalidomid OR talidomid OR talidomide OR velcade OR velcad OR bortezomib).af.

Limit: Publication Date from 1996 to 2010/03/04, English, Danish, Norwegian, Swedish, Human

1103 träffar

CINAHL (EBSCO) 2010-03-04

("multiple myeloma") OR (MH "Multiple Myeloma") OR multiple myeloma OR myelomas OR myeloma OR myelomatosis

AND

("recurrence") OR (MH "Recurrence") OR (MH "Neoplasm Recurrence, Local") OR relaps* OR recurrence OR recurrent OR recurrences OR refractory OR resistant OR progressive OR secondline OR "second line" OR second-line

AND

("revlimid") OR ("lenalidomide") OR ("thalidomide") OR (MH "Thalidomide") OR ("velcade") OR ("bortezomib") OR revlimid OR lenalidomide OR thalidomide OR thalidomid OR talidomid OR talidomide OR velcade OR velcad OR bortezomib

150 träffar

The Cochrane Library 2010-03-04

multiple myeloma OR myelomas OR myeloma OR myelomatosis **in** Title, Abstract or Keywords

193 träffar

Cochrane reviews 6

Other reviews 13

Technology Assessments 13

Economic evaluations 45

Clinical trials 116

Då med tillägg av sökorden:

relaps OR recurrence OR recurrent OR recurrences OR refractory OR resistant OR progressive OR secondline OR "second line" OR second-line*

AND

*revlimid OR lenalidomide OR thalidomide OR thalidomid OR talidomid OR talidomide OR velcade OR velcad
OR bortezomib*

CRD 2010-03-02

multiple myeloma OR myelomas OR myeloma OR myelomatosis

AND

revlimid OR lenalidomide OR thalidomide OR thalidomid OR talidomid OR talidomide OR
velcade OR velcad OR bortezomib

14 träffar

PsycInfo (OVID SP) 2010-03-02

(multiple myeloma or myelomas or myeloma or myelomatosis).mp.

AND

(revlimid or lenalidomide or thalidomide or thalidomid or talidomid or talidomide or velcade
or velcad or bortezomib).mp.

9 träffar

SBU, Kunnskapssenteret, Sundhedsstyrelsen 2010-04-02

Inget relevant

Referenslistor

12 träffar

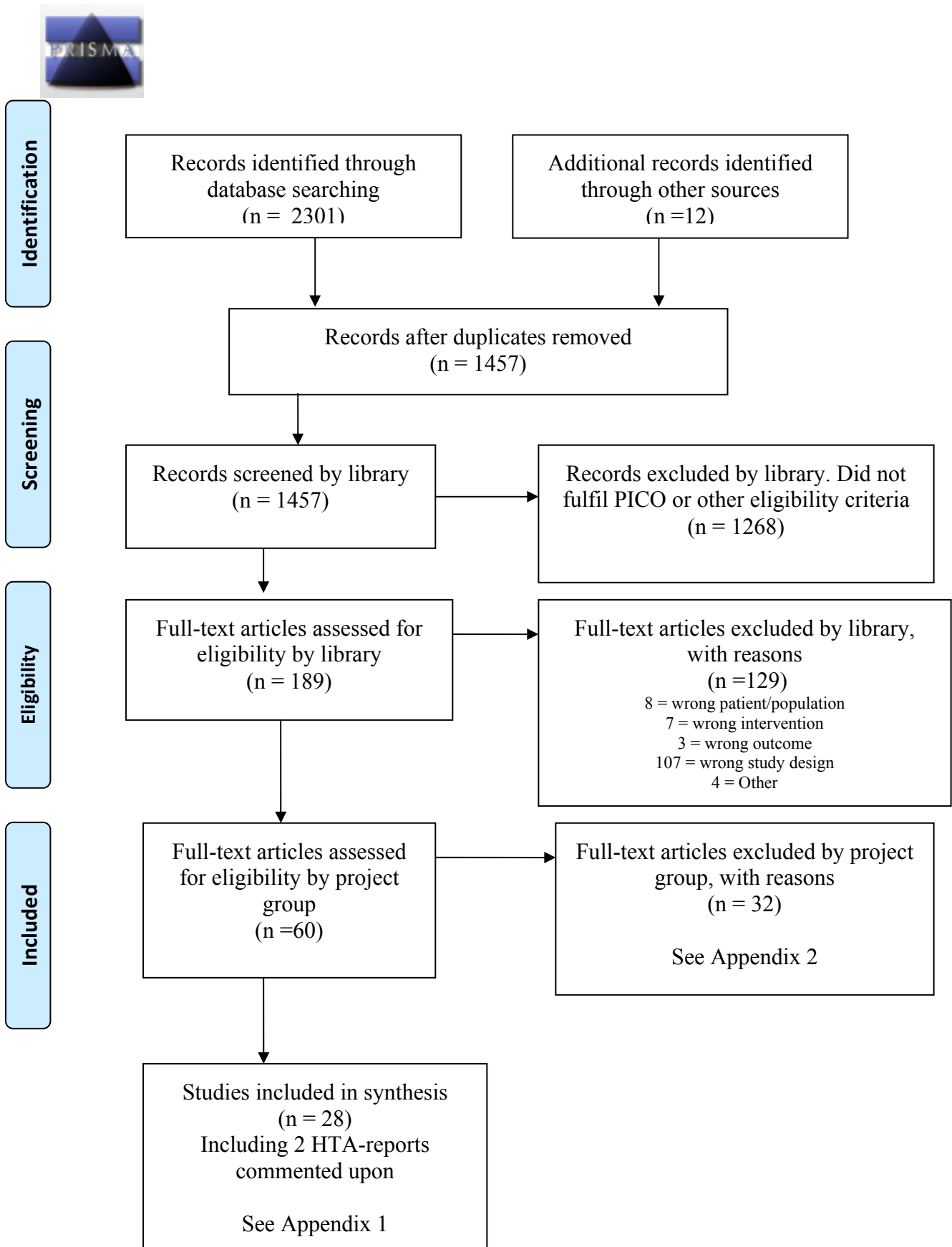
Exklusions- och inklusionskriterier

Studietyp: Kontrollgrupp ska finnas. Fallserier OK om ≥ 100 patienter. Ej enstaka fallrapporter eller vanliga review-artiklar.

Limitering

Språk: Engelska

Publikationsår: 1998-

Urvalsprocessen

Litteraturlista**Inkluderade studier:**

Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, Spencer T, Zeldis J, Munshi N, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*. 2001 Jul 15;98(2):492-4.

Bladé J, Sonneveld P, San Miguel J, Sutherland H, Hajek R, Nagler A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: Efficacy and safety in patients with renal function impairment. *Clinical Lymphoma and Myeloma*. 2008;8(6):352-5.

Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4784-90.

Chen C, Reece DE, Siegel D, Niesvizky R, Boccia RV, Stadtmauer EA, et al. Expanded safety experience with lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2009 Jul;146(2):164-70.

Corso A, Zappasodi P, Barbarano L, Petrucci MT, Palumbo A, Caravita T, et al. Long-term outcome in relapsed and refractory multiple myeloma treated with thalidomide. Balancing efficacy and side-effects. *Leuk Res*. 2009 Sep;33(9):e145-9.

Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(21):2123-32.

Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009 Nov;23(11):2147-52.

Dubois D, Dhawan R, van de Velde H, Esseltine D, Gupta S, Viala M, et al. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):976-82.

Hus I, Dmoszynska A, Manko J, Hus M, Jawniak D, Soroka-Wojtaszko M, et al. An evaluation of factors predicting long-term response to thalidomide in 234 patients with relapsed or resistant multiple myeloma. *Br J Cancer*. 2004 Nov 29;91(11):1873-9.

Koh Y, Bang SM, Lee JH, Yoon HJ, Do YR, Ryoo HM, et al. Low incidence of clinically apparent thromboembolism in Korean patients with multiple myeloma treated with thalidomide. *Ann Hematol*. 2010 Feb;89(2):201-6.

Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2516-20.

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 Nov;143(4):511-9.

Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, Sonneveld P, Schuster MW, Blade J, et al. Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2008 Oct;143(2):222-9.

Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, Lucio MN, Maiolino A, Corso A, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol*. 2009 Jan;144(2):169-75.

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. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3892-901.

Palumbo A, Bertola A, Falco P, Rosato R, Cavallo F, Giaccone L, et al. Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *Hematol J*. 2004;5(4):318-24.

Palumbo A, Falco P, Ambrosini MT, Petrucci MT, Musto P, Caravita T, et al. Thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage regimen for myeloma patients relapsing after autologous transplant. *Eur J Haematol*. 2005 Nov;75(5):391-5.

Richardson P, Jagannath S, Hussein M, Berenson J, Singhal S, Irwin D, et al. Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2009 Jul 23;114(4):772-8.

Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(26):2609-17.

Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin DH, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer*. 2006 Mar 15;106(6):1316-9.

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 Nov 15;110(10):3557-60.

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(24):2487-98.

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007 Jun;137(5):429-35.

San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*. 2008 Apr;22(4):842-9.

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 Nov 22;357(21):2133-42.

Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, Jacobson J, Eddleman P, Fink L, et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival. *Clin Lymphoma*. 2003 Jun;4(1):32-5.

Övriga HTA-rapporter, ej granskade enligt mall:

Abernethy A P, McCrory D C. Report on the relative efficacy of oral cancer therapy for Medicare beneficiaries versus currently covered therapy: part 4, thalidomide for multiple myeloma. *Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).2005:152.* Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Available from: <http://www.ahrq.gov/clinic/ta/thalidomide/thalidomide.pdf> [AHRQ Technology Assessment Program]

Green C, Bryant J., Takeda A., et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma patients. Southampton: Southampton Health Technology Assessments Centre; 2006. Report No.: 1637. Available from: <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1637.pdf>

Exkluderade studier:

Anagnostopoulos A, Gika D, Hamilos G, Zervas K, Zomas A, Pouli A, et al. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with thalidomide-based regimens: identification of prognostic factors. *Leuk Lymphoma*. 2004 Nov;45(11):2275-9.

Avet-Loiseau H, Soulier J, Femand JP, Yakoub-Agha I, Attal M, Hulin C, et al. Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone. *Leukemia*. 2010 Mar;24(3):623-8.

Barlogie B. Thalidomide and CC-5013 in multiple myeloma: the University of Arkansas experience. *Semin Hematol*. 2003 Oct;40(4 Suppl 4):33-8.

Brinker BT, Waller EK, Leong T, Heffner Jr LT, Redei I, Langston AA, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves overall survival after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*. [Review]. 2006 15 May;106(10):2171-80.

Corso A, Lorenzi A, Orlandi E, Astori C, Mangiacavalli S, Lazzarino M. Advantages of using thalidomide for the management of patients with refractory myeloma. *Haematologica*. 2002;87(3):327-8.

Feyler S, Rawstron A, Jackson G, Snowden JA, Cocks K, Johnson RJ. Thalidomide maintenance following high-dose therapy in multiple myeloma: a UK myeloma forum phase 2 study. *Br J Haematol*. 2007 Nov;139(3):429-33.

Ghatnekar O, Alvegard T, Conradi N, Lenhoff S, Mellqvist UH, Persson U, et al. Direct hospital resource utilization and costs of treating patients with multiple myeloma in Southwest Sweden: a 5-year retrospective analysis. *Clin Ther*. 2008 Sep;30(9):1704-13.

Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2006 Mar;132(5):584-93.

Lancaster S, Chrisp P. Bortezomib: The evidence of its clinical impact in multiple myeloma. *Core Evidence*. [Review]. 2006;1(4):265-77.

Lee CK, Barlogie B, Munshi N, Zangari M, Fassas A, Jacobson J, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2732-9.

Mehta J, Duff SB, Gupta S. Pharmacoeconomics. Cost effectiveness of bortezomib in the treatment of advanced multiple myeloma. *Managed Care Interface*. 2004;17(9):52-61.

Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, Lokhorst HM. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and of procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost*. 2003 Mar;1(3):445-9.

Niesvizky R, Richardson PG, Rajkumar SV, Coleman M, Rosinol L, Sonneveld P, et al. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2008 Sep;143(1):46-53.

Offidani M, Corvatta L, Polloni C, Piersantelli MN, Gentili S, Galieni P, et al. Thalidomide-dexamethasone versus interferon-alpha-dexamethasone as maintenance treatment after ThaDD induction for multiple myeloma: a prospective, multicentre, randomised study. *Br J Haematol*. 2009 Mar;144(5):653-9.

Prince HM, Adena M, Smith DK, Hertel J. Efficacy of single-agent bortezomib vs. single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic comparison. *Eur J Haematol*. 2007 Aug;79(2):93-9.

Prince HM, Mileskin L, Roberts A, Ganju V, Underbill C, Catalane J, et al. A multicenter phase II trial of thalidomide and celecoxib for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*. 2005 01 Aug;11(15):5504-14.

Prince HM, Schenkel B, Mileskin L. An analysis of clinical trials assessing the efficacy and safety of single-agent thalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jan;48(1):46-55.

Quach H, Horvath N, Cannell P, Mikhael JR, Butcher BE, Prince HM. Safety and efficacy results from an international expanded access programme to bortezomib for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a subset analysis of the Australian and New Zealand data of 111 patients. *Intern Med J*. 2009 May;39(5):290-5.

Quach H, Mileskin L, Seymour JF, Milner A, Ritchie D, Harrison S, et al. Predicting durable remissions following thalidomide therapy for relapsed myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2009 Feb;50(2):223-9.

Reece D, Imrie K, Stevens A, Smith CA. Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma: A systematic review and clinical practice guideline. *Current Oncology*. 2006 Oct;13(5):160-72.

Reece D, Song KW, Fu T, Roland B, Chang H, Horsman DE, et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13. *Blood*. 2009 Jul 16;114(3):522-5.

Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma. *Blood*. 2005 Nov 1;106(9):2977-81.

Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3113-20.

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol*. 2009 Mar;144(6):895-903.

Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, Spencer A, Blade J, Robak T, et al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer*. 2008 Apr 1;112(7):1529-37.

Stadtmauer EA, Weber DM, Niesvizky R, Belch A, Prince MH, San Miguel JF, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2009 Jun;82(6):426-32.

van Rhee F, Dhodapkar M, Shaughnessy JD, Jr., Anaissie E, Siegel D, Hoering A, et al. First thalidomide clinical trial in multiple myeloma: a decade. *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):1035-8.

Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood*. 2008 Dec 1;112(12):4445-51.

Vogl DT, Stadtmauer EA, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, et al. Impact of prior therapies on the relative efficacy of bortezomib compared with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2009 Nov;147(4):531-4.

von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Furkert K, Hoffmann F, Naumann R, Bargou R, et al. A systematic review of phase II trials of thalidomide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2008 Oct;81(4):247-52.

Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Fassas A, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood*. 2002 Aug 15;100(4):1168-71.

Zangari M, Tricot G, Polavaram L, Zhan F, Finlayson A, Knight R, et al. Survival effect of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and high-dose dexamethasone. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):132-5.

Övrigt:

Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3289-94.

Attal M, Cristini C, Marit G, Caillot D, Facon T, Hulin C, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. *ASCO Meeting Abstracts*. June 14, 2010;28(15_suppl):8018.

Barlogie B, Attal M, Crowley J, van Rhee F, Szymonifka J, Moreau P, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1209-14.

Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, Haessler J, Anaissie E, Hollmig K, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3115-21.

Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. NICE technology appraisal guidance 129. [citerat 16 februari 2011] <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11869/38001/38001.pdf>

Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell

transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1209-18.

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490-4.

GRADE Working Group. List of GRADE working group publications and grants [Internet]. [Place unknown]: GRADE Working Group, c2005-2009 [cited 2010 Mar 9]. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>

Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4621-9.

Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3664-70.

Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1993-9.

Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. NICE technology appraisal guidance 171. [citerat 16 februari 2011] <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11898/44812/44812.pdf>

McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, Hofmeister CC, Hassoun H, Hurd DD, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. *ASCO Meeting Abstracts*. June 14, 2010;28(15_suppl):8017.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.

Myelom: utredning och behandling. Nationella riktlinjer fastställda 2010-02-28 av Diagnosgruppen för plasmacellssjukdomar. [citerat 16 februari 2011] <http://www.sfhem.se/content/download/3182/52091/file/Myelom%20riktlinjer%20version%2020100228.pdf>

Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3107-14.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17.

Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1788-93.

Vangsted AJ, Klausen TW, Andersen NF, Abildgaard N, Gang AO, Gregersen H, et al. Improved survival of multiple myeloma patients with late relapse after high-dose treatment and stem cell support, a population-based study of 348 patients in Denmark in 1994-2004. *Eur J Haematol.* 2010 Sep;85(3):209-16.

