

Allogen stamcellstransplantation (alloSCT) efter autolog stamcellstransplantation (autoSCT) vid återfall av myelom

METODRÅDET I SYDÖSTRA SJUKVÅRDSREGIONEN, 2015

Frågor och avgränsningar

Finns det vetenskaplig evidens för att allogen stamcellstransplantation (alloSCT) inom 3 månader efter autolog stamcellstransplantation förbättrar överlevnad och livskvalitet till en rimlig kostnad vid återfall i myelom jämfört med enbart autoSCT på patienter yngre än 65 år?

Metodrådets sammanfattande bedömning

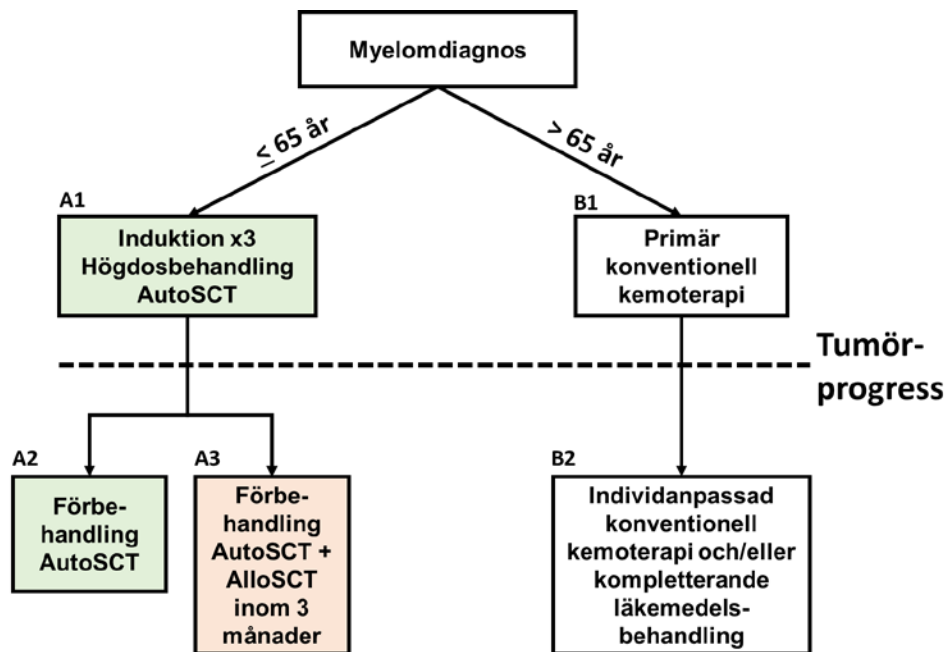
- Det finns för närvarande ingen behandling som botar myelom, och idag finns otillräcklig vetenskaplig evidens för att alloSCT som tillägg till autoSCT inom tre månader förlänger överlevnad hos patienter med myelom som återkommer efter initial behandling.
- Data gällande livskvalitet och kostnadseffektivitet vid alloSCT saknas eller är bristfälliga.
- AlloSCT vid recidiverande myelom medför ofta allvarliga biverkningar och har en komplex nytta/risk profil.
- Svårigheten att genomföra vetenskapligt invändningsfria långtidsstudier vid myelom beror främst på att när sjukdomen återkommer har den en hög svårighetsgrad och yttrar sig olika hos olika patienter. Det saknas därför möjligheter att utifrån tillgänglig vetenskaplig litteratur utmejsla en entydig bild av optimala behandlingsalternativ och för att individanpassa behandlingen.
- Lindrande behandlingsalternativ erbjuds vanligen myelompatienter äldre än 65 år eller myelompatienter med nedsatt allmäntillstånd. Det sker en dynamisk utveckling av dessa behandlingsalternativ. Nyttan av stamcellstransplantationer måste därför kontinuerligt jämföras med de lindrande alternativen.

Beskrivning av metoden och dess tillämpning alt. tillämpningar

Myelom är en progressiv, obotlig sjukdom med stor påverkan på patienternas livskvalitet och livslängd. Det saknas för närvarande en botande behandling och nästan samtliga personer med myelom avlider i sjukdomen om inget annat livshotande tillstånd dyker upp. Sjukdomsförloppet karakteriseras av skelettrelaterad smärta och ibland frakturer orsakade av myelomhärddar i skelett, episoder med anemi, infektions- och blödningsbenägenhet pga. benmärgsinfiltration samt episoder av hypercalcemi som ett paramalignt fenomen. Palliativa insatser som strålbehandling, farmakologisk smärtlindring, blodtransfusioner samt behandling av hypercalcemi har ofta god effekt i ett tidigt sjukdomsskede.

Övergång till livets slutskede vid palliativ behandling karakteriseras av en gradvist ökande tumörbörda som leder till benmärgssvikt med symptom som orsakas av blodbrist, tilltagande njurfunktionsnedsättning och svårbehandlade symptom som är associerade med höga koncentrationer kalcium i blod. En tidigare alloSCT riskerar att introducera ökad symptombörda orsakad av avstöttningsreaktioner som kan medföra talrika, långvariga och resurskrävande sjukhusvistelser.

Följande behandlingsalgoritm vid recidiverande myelom är föremål för denna utredning (Figur 1).



Figur 1

Terapialternativ vid multipelt myelom. Första val baseras på biologisk ålder och allmäntillstånd. Aktuell frågeställning handlar om patienter i gott allmäntillstånd (WHO Performance Status 0-1) och 65 år eller yngre. Efter initial behandling (induktionsbehandling) får patienterna AutoSCT. Vid terapisivikt är frågan om patienterna enbart skall ha förnyad AutoSCT (A2) eller AutoSCT följt av AlloSCT inom tre månader (A3). En förutsättning för A3 är att en lämplig donator finns.

Benmärgsmaligniteten multipelt myelom som utgår från plasmaceller utgör ca 1 % av alla maligna sjukdomar och drabbar årligen ca 6 av 100 000 i befolkningen. Medianålder för dem som drabbas av myelom är 72 år och sjukdomen debuterar ytterst sällan före 40-års ålder. Myelom är fortfarande inte möjligt att bota, men modern läkemedelsbehandling och stamcellstransplantationer leder hos de flesta patienterna till förlängd överlevnadstid och bättre livskvalitet. Vid myelom som inte ger upphov till påtagliga symptom avvaktar man vanligtvis med behandling, eftersom sjukdomen ibland har ett långsamt förlopp. Vid symtomatiskt myelom styrs behandlingsrekommendationen främst av patientens tumörbörda, njurfunktion, allmäntillstånd och ålder.

Högdos kemoterapi följt av stamcellstransplantation med stamceller från patientens eget blod (autoSCT) förlänger överlevnadstiden vid myelom (1). AutoSCT har ingen behandlingseffekt i sig men gör det möjligt för patienten att överleva högdosbehandling med kemoterapi. När man återför patienten de egna blodstamcellerna kan det inte helt uteslutas att vissa cancerceller följer med och därmed bidrar till återfall av myelom. Därför har förhoppningar knutits till att ge stamceller från friska givare i stället (alloSCT). Jämförande studier av autoSCT respektive autoSCT + alloSCT och behandling med de palliativa läkemedel som har kommit fram de allra senaste åren har inte ännu hunnit genomföras (2-4).

Transplantation med stamceller från andra (alloSCT), minskar återfallsrisken och kan medföra långtidsöverlevnad i 10-20 % av fallen, men medför ansevärd risker inklusive dödsfall när den kombineras med behandling som slår ut patientens egen benmärg (5, 6). Vid en alloSCT får patienten ett nytt immunsystem och tanken är att detta ska bekämpa grundsjukdomen genom att angripa de cancerceller som finns kvar i kroppen men det finns också risk för att det nya immunförsvaret uppfattar kroppen som främmande och till exempel angriper hud, lungor, lever och tarm: graft versus host-reaktion (GVH).(1, 9). AlloSCT efter en första autoSCT har använts i liten skala i Sverige till starkt motiverade yngre personer där lämpliga givare av stamceller (vanligen syskon) finns att tillgå.

Chansen att ett helsyskon ska passa som donator är 25 %. Stamceller kan i enstaka fall doneras av en obesläktad givare. Genom en mindre intensiv förbehandling har biverkningarna kunnat minska och de transplantationsrelaterade dödsfallen blir färre (7-9). Hittills har studier som jämfört autoSCT med påföljande alloSCT visat varierande resultat (1). Det finns tecken på, men inte bevis för att behandling med alloSCT tidigt i sjukdomsprocessen medför störst patientnytta (1, 10, 11).

Under det senaste decenniet har flera nya behandlingsalternativ tillkommit, exempelvis talidomid och dess analog lenalidomid med immunologiska effekter och proteasomhämmaren bortezomib (hämmar nedbrytningen av kroppsegna proteiner). Nya resultat tyder på att äldre cytostatika kombinerade med nya läkemedel kan ge liknande överlevnadstider men mindre biverkningar än autoSCT (4, 12-15). Det är inte heller klarlagt om tidig SCT ger bättre behandlingsresultat än sen SCT (2, 4, 16).

Effekt, patientnytta och risker

Klinisk effekt:

AlloSCT är den enda tillgängliga behandlingen vid myelom som kommit närmast att ha en, om än liten, kurativ potential (1, 9). Denna behandling Den studie av alloSCT som har längst uppföljningstid (8 år) är den s.k. EBMT-NMAM2000- studien. Studien var longitudinell och jämförde effekten av autolog med autoSCT alloSCT. Trehundra femtio sju patienter som var yngre än 69 år ingick i studien. Etthundra åtta av dessa hade HLA-identiska syskon som donerade stamceller för icke-benmärgs-ablativ (=RIC) alloSCT och övriga 249 fick två autoSCT. Efter åtta år var överlevnaden i alloSCT gruppen 49 % jämfört med 36 % i autoSCT gruppen. Andelen patienter som haft progressfri sjukdom var 22 % i alloSCT gruppen jämfört med 12 % i autoSCT gruppen. Både långtidssjuklighet- och dödlighet var signifikant lägre i alloSCT gruppen.

Frågeställningen i den aktuella HTA-granskningen var om alloSCT bör göras före eventuellt återfall i myelom efter autoSCT och läkemedelsbehandling eller till och med rutinmässigt inom tre månader efter autoSCT. Prospektiva långtidsstudien EBMT-NMAM2000 besvarar inte denna fråga tillräckligt väl eftersom behandlingsprotokollet inte tillämpades enhetligt (9). Flertalet studier av alloSCT är retrospektiva och inkluderar inte jämförelse med autoSCT (7, 17, 18).

Rosinol et al. (19) publicerade 2008 en longitudinell studie av 110 patienter som inte uppnått remission vid första behandling (85 autoSCT-autoSCT och 25 autoSCT-alloSCT) som inte uppnådde full remission i samband med första autoSCT. AutoSCT-alloSCT gruppen hade 40 % komplett remission jämfört med 11 % i autoSCT-autoSCT gruppen till priset av högre behandlingsrelaterad dödlighet (16 % jämfört med 5 %). Det var ingen skillnad i överlevnad under en observationstid på som längst 6 år.

Kharfan-Dabaja et al. publicerade 2013 en översiktsartikel som granskade behandlingseffekten av två autoSCT jämfört med autoSCT efterföljt av alloSCT. 152 publikationer/studier valdes ut som inkluderade totalt 1538 patienter. Ingen skillnad påvisades i överlevnadstid mellan de två behandlingsalternativen. Fler patienter i autoSCT-alloSCT gruppen uppnådde komplett remission, men dödligheten i denna grupp var av andra orsaker än av myelom också betydligt högre än bland patienter som behandlats med två autoSCT.

Sammanfattningsvis visar genomgången att det finns otillräcklig vetenskaplig evidens för att autoSCT-alloSCT oavsett när behandlingen sätts in ger en förbättrad överlevnad eller förhöjd livskvalitet jämfört med autoSCT-autoSCT. Därmed finns det inte heller evidens för att alloSCT ger störst effekt om den görs en kort tid efter autoSCT, t ex 3 månader efter.

Risker och biverkningar

Metoden medför ansevärd risker inklusive dödsfall i samband med behandlingen (5, 6). Vid en alloSCT får patienten ett nytt immunsystem och tanken är att detta ska bekämpa grundsjukdomen genom att angripa de cancerceller som finns kvar i kroppen men det finns också risk för att det nya immunförsvaret uppfattar kroppen som främmande och angriper till exempel hud, lungor, lever och tarm en så kallad graft versus host-reaktion (GVH). Om immunförsvaret reagerar i ett tidigt skede efter transplantationen brukar symtomen börja med hudutslag i handflator, på fotsulor och i ansiktet. Ibland kan utslagen finnas på hela kroppen och då kan också lever och tarm påverkas. Patienten kan gå ner i vikt och få diarré eller klåda. Om immunförsvaret reagerar senare kan det resultera i muntorrhet eller pigmentförändringar. Ibland kan huden även bli hård och tjock och ögonen irriterade och torra. Slemhinnorna i underlivet kan bli sköra och irriterade .orsaka sveda. Även slemhinnor i magsäck och tarm kan påverkas med koliksmärtor, diarré eller viktneidgång som resultat. Immunhämmande läkemedel kan lindra GVH-reaktioner.

Kostnad och kostnadseffektivitet

Tidigare studier visade att högdos kemoterapi kombinerad med autoSCT var kostnadseffektiv till en kostnad om ca 200 000 SEK pr. QALY jämfört med högdos kemoterapi (20). Senare studier (21-25) från 2006 av Moeremans et al. (26) lyfte fram metodologiska svårigheter inklusive bristen på långtidsstudier och jämförelser med nyare kompletterande och alternativa läkemedelsbehandlingar (27). Författarna drog slutsatsen att... there still appears to be need for health economic information to confirm cost-effectiveness of stemcell support versus high dose chemotherapy without stem cell support. Jämfört med högdos kemoterapi visade hälsoekonomiska studier från början av 2000-talet att högdos kemoterapi kombinerad med autoSCT är en kostnadseffektiv behandling (20). Senare studier (21-25) sammanställda 2006 av Moeremans et al. (26) lyfte fram metodologiska svårigheter inklusive bristen på långtidsstudier och jämförelser med nyare kompletterande och alternativa läkemedelsbehandlingar (27). Deras slutsats var att underlaget för bedömning av kostnadseffektivitet var bristfälligt.

Med tanke på de betydande riskerna med alloSCT som finns beskrivet nedan under avsnittet om etiska aspekter finns det goda skäl att anta att kostnad per patient i livets slutskede markant ökar vid alloSCT jämfört med autoSCT. Dels genom förändrad vårdformvårdform från öppenvård till slutenvård samt genom en ökad läkemedelskostnad.

Etiska aspekter

AlloSCT vid recidiverande myelom medför etiska frågeställningar rörande möjligheterna att förutse konsekvenserna av givna åtgärder för enskilda patienter i olika situationer och i olika tidsperspektiv. En åtgärd som kan vara till gagn för en viss patient i ett kort perspektiv, kan för flertalet behandlade patienter innebära ökat lidande över tid. Svårigheten är att avgöra en åtgärds förändrade risk-nytta-profil hos en mycket utsatt patientgrupp där det vetenskapliga underlaget för behandlingsmetoderna i grunden är otillräckligt.

En större användning av AlloSCT vid recidiverande myelom riskerar p.g.a. biverkningar att leda till ökad symptombörda och mer omfattande vård på sjukhus i livets slutskede. Palliativa hemsjukvårdsorganisationer har genom åren utvecklat kompetens för att erbjuda myelompatienter en värdig och välfungerande vård i livets slutskede. För en del patienter kan en GVH-reaktion i ett kort perspektiv vara till gagn i tumörbehandlingen, medan den för andra leder till frekventa sjukhusinläggningar p.g.a. komplikationer. För alla patienter med recidiverande myelom och genomgången alloSCT ändras dock den kliniska bilden i livets slutskede jämfört med autoSCT genom att patienten i livets slutskede drabbas av såväl symtom som är relaterade till den ökande

tumörbördan men dessutom riskerar en GVH-reaktion. Det finns därför en risk att sjukvården genom AlloSCT orsakar onödigt lidande i livets slutskede.

Genom förflyttning av vårdform i livets slutskede, från palliativ hemsjukvård till sjukhusvård, riskerar andra patientgrupper som behöver sjukhusvård att trängas undan. Med tanke på det begränsade vetenskapliga underlaget finns det därför antagligen olika värderingar såväl mellan olika vårdprofessioner som mellan olika medicinska discipliner om åtgärdens risk/nyttoprofil.

För de flesta personer med obotlig tumörsjukdom är de viktigaste målen med palliativ behandling att leva så länge som möjligt och få en så god livskvalitet som möjligt. Ibland kan dessa två mål gå att förena, andra gånger kan de stå i motsats till varandra. Vid långt framskridet myelom kan tumörspecifik behandling bidra till att mildra symtom och förlänga livet en kortare tid. Men den kan också medföra att personen får allvarliga biverkningar blir bunden till sjukhus. Ett alternativ till denna behandling med ett livsförlängande syfte är att vården istället fokuserar på symtomlindring och livskvalitet. För en del människor innebär varje dag av förlängd överlevnad också förbättrad livskvalitet, medan bra livskvalitet för andra kan innebära att slippa att ha ont och kunna vara med sin familj så mycket som möjligt den sista tiden i livet. Den sjuka personens val handlar ytterst inte om huruvida han eller hon kommer att bli frisk eller avlida av sin sjukdom. Valet handlar om var, hur och med vilket livsinnehåll som han eller hon vill leva den sista tiden av sitt liv. Vårdpersonalens uppgift är, att utifrån de behandlingsalternativ som finns, vägleda dessa patienter att välja den behandling som de tror ger bäst förutsättningar att uppnå sina mål.

Det kan inte uteslutas att transplantation med stamceller från andra individer kan medföra förlängd överlevnad hos enstaka patienter under särskilda omständigheter.

Sökstrategier

PICO

Förbättrar tillägget av allogen transplantation vid recidiverande multipelt myelom överlevnad och livskvalitet

P= Patient som initialt behandlats med 3 x konventionell kemoterapi + högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation pga. myelom med recidiv

I=Förnyad autolog transplantation + allogen transplantation inom tre månader

C=Förnyad autolog transplantation

O=Överlevnad, livskvalitet, biverkningar (mors, GVH), kostnadseffektivitet

Dvs. det är eventuell tilläggseffekt, nytta, risker och kostnad av en allogen transplantation som man preliminärt är intresserad av. Interventionen är ju främst tänkt för yngre patienter men det krävs även andra faktorer som t.ex. avsaknad av annan ko-morbiditet samt möjliga givare.

Efter uteslutande av dubletter fanns 498 referenser. Abstrakt av samtliga dessa lästes och 109 valdes ut som underlag för denna bedömning. De 24 av dessa 109 referenser som betytt mest för bedömningen sammanfattas i tabellen nedan.

Uppgiftslämnare/ lokalt sakkunniga

Franz Rommel, Hematologiska Kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Rapportförfattare

Elvar Theodorsson, elvar.theodorsson@liu.se, 073 6209471

Per Anders Heedman, Överläkare

Rune Sjäodahl, seniorprofessor.

Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen i december 2014

Ordförande: Professor Elvar Theodorsson, Linköping

Sekreterare: Lena Lindgren, Linköping. E-mail: lena.lindgren@lio.se

Landstinget i Jönköpings län

Ann-Sofi Kammerlind, med dr.

Raymond Lenrick, utvecklingsledare/överläkare

Landstinget i Kalmar län

Åke Aldman, f.d.chefläkare

Ingrid Wåhlin, med dr., forskningshandledare

Landstinget i Östergötlands län

Per Carlsson, professor

Per-Anders Heedman, överläkare/processledare

Rune Sjäodahl, seniorprofessor.

Uppgifter för Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen

Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen har till uppgift att identifiera och granska nya metoder (exklusive läkemedel) som står inför ett eventuellt införande i vården. Även metoder inom omvårdnad, rehabilitering och prevention är aktuella. Metodrådet ska också granska existerande metoder som eventuellt bör avvecklas. Utvärdering av vetenskaplig evidens ska ske ur ett medicinskt-, hälsoekonomiskt-, etiskt-, samhällsligt- och patientperspektiv. Med vetenskaplig evidens menas det sammanvägda resultatet av systematiskt insamlade och kvalitetsgranskade forskningsresultat, som uppfyller bestämda krav på tillförlitlighet.

Metodrådets uppdrag:

1. Utvärdera vetenskaplig evidens för tillämpande av nya medicinska metoder inom Sydöstra sjukvårdsregionen på förslag av verksamma inom sjukvården samt av landstingets administrativa och politiska ledningar enligt de överenskomna rutiner som gäller i respektive landsting.
2. Stimulera till lokal uppbyggnad av kunskap om och tillämpning av vetenskaplig evidens i praktiskt sjukvårdsarbete i Sydöstra sjukvårdsregionen.
3. Samverka med SBU och andra motsvarande organisationer i Sverige till exempel genom att förmedla kunskaper om utvärderingar som dessa gjort och bidra till att resurserna för medicinsk utvärdering i landet används kostnadseffektivt.
4. Författa sina utvärderingar på ett enkelt och lättfattligt sätt och sprida dem så att vårdgivare och allmänhet kan tillägna sig kunskapen
5. Bedriva sin verksamhet med största möjliga kostnadseffektivitet.

Avgränsning:

- Metodrådet ska enbart uttala sig om frågeställningar som kan bearbetas med vetenskapliga metoder och inte ägna sig åt sjukvårdsstrategiska eller strukturella frågor.

Metodrådet har handboken "Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården" från SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering som ledstjärna i arbetet (www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf) och graderar vetenskaplig evidens enligt det internationella GRADE systemet i fyra kategorier:

- Starkt vetenskapligt underlag
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag
- Begränsat vetenskapligt underlag
- Otillräckligt vetenskapligt underlag

Referenser

1. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, Gay F, Wasch R, Morgan G, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2014;99(2):232-42.
2. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):29-37.
3. Rosenbaum C, Jasieles J, Laubach J, Paba Prada C, Richardson P, Jakubowiak AJ. Evolving strategies in the initial treatment of multiple myeloma. *Seminars in oncology*. 2013;40(5):592-601.
4. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(5):679-86.
5. Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood*. 1996;88(7):2787-93.
6. Faussner F, Dempke WC. Multiple myeloma: myeloablative therapy with autologous stem cell support versus chemotherapy: a meta-analysis. *Anticancer Res*. 2012;32(5):2103-9.
7. Kroger N, Zabelina T, Klyuchnikov E, Kropff M, Pfluger KH, Burchert A, et al. Toxicity-reduced, myeloablative allograft followed by lenalidomide maintenance as salvage therapy for refractory/relapsed myeloma patients. *Bone Marrow Transpl*. 2013;48(3):403-7.
8. Kharfan-Dabaja MA, Hamadani M, Reljic T, Nishihori T, Bensinger W, Djulbegovic B, et al. Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol*. 2013;6:2.
9. Gahrton G, Iacobelli S, Bjorkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013;121(25):5055-63.
10. Watanabe R, Tokuhira M, Kizaki M. Current approaches for the treatment of multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2013;97(3):333-44.
11. Sahebi F, Shen Y, Thomas SH, Rincon A, Murata-Collins J, Palmer J, et al. Late relapses following reduced intensity allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma: a long-term follow-up study. *Br J Haematol*. 2013;160(2):199-206.
12. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2005;106(13):4050-3.
13. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH, Jagannath S, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(9):1801-9.
14. 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.
15. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2475-82.
16. Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, Buadi FK, Hayman SR, Dingli D, et al. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer*. 2012;118(6):1585-92.

17. Efebera YA, Qureshi SR, Cole SM, Saliba R, Pelosini M, Patel RM, et al. Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Tr.* 2010;16(8):1122-9.
18. Patriarca F, Einsele H, Spina F, Bruno B, Isola M, Nozzoli C, et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: a multicenter retrospective study based on donor availability. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(4):617-26.
19. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, de la Rubia J, de Arriba F, Lahuerta JJ, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2008;112(9):3591-3.
20. Wisloff F, Gulbrandsen N, Nord E. Therapeutic options in the treatment of multiple myeloma: pharmacoeconomic and quality-of-life considerations. *Pharmacoeconomics.* 1999;16(4):329-41.
21. Mishra V, Andresen S, Brinch L, Kvaloy S, Ernst P, Lonset MK, et al. Cost of autologous peripheral blood stem cell transplantation: the Norwegian experience from a multicenter cost study. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(12):1149-53.
22. Mishra V, Vaaler S, Brinch L. Cost analysis of autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Lab Haematol.* 2003;25(3):179-84.
23. Kouroukis CT, O'Brien BJ, Bengner A, Marcellus D, Foley R, Garner J, et al. Cost-effectiveness of a transplantation strategy compared to melphalan and prednisone in younger patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(1):29-37.
24. van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, Uyl-de Groot CA, van der Holt B, Lokhorst HM, et al. A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. *Eur J Cancer.* 2004;40(8):1159-69.
25. Gulbrandsen N, Wisloff F, Nord E, Lenhoff S, Hjorth M, Westin J. Cost-utility analysis of high-dose melphalan with autologous blood stem cell support vs. melphalan plus prednisone in patients younger than 60 years with multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2001;66(5):328-36.
26. Moeremans K, Annemans L. An update: health economics of managing multiple myeloma. *Eur J Cancer.* 2006;42(11):1684-91.
27. Gaultney JG, Redekop WK, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. Critical review of economic evaluations in multiple myeloma: an overview of the economic evidence and quality of the methodology. *Eur J Cancer.* 2011;47(10):1458-67.
28. Armeson KE, Hill EG, Costa LJ. Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(4):562-7.
29. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, 3rd, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(13):1195-203.
30. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med.* 2007;356(11):1110-20.
31. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B, et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood.* 2011;117(24):6721-7.
32. Alyea E, Weller E, Schlossman R, Canning C, Webb I, Doss D, et al. T-cell--depleted allogeneic bone marrow transplantation followed by donor lymphocyte infusion in patients with multiple myeloma: induction of graft-versus-myeloma effect. *Blood.* 2001;98(4):934-9.
33. Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ, Kersten MJ, van Oers M, Raymakers R, et al. Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood.* 2012;119(26):6219-25; quiz 399.
34. Levy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S. A meta-analysis on data from 575 patients with multiple myeloma randomly assigned to either high-dose therapy or conventional therapy. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(4):250-60.

35. Cook G, Liakopoulou E, Pearce R, Cavet J, Morgan GJ, Kirkland K, et al. Factors influencing the outcome of a second autologous stem cell transplant (ASCT) in relapsed multiple myeloma: a study from the British Society of Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(11):1638-45.
36. Lonial S. Relapsed multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:303-9.
37. 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;28(7):1209-14.
38. San-Miguel JF, Mateos MV. How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:555-65.
39. Podar K, Tai YT, Hideshima T, Vallet S, Richardson PG, Anderson KC. Emerging therapies for multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009;14(1):99-127.
40. Dahan JF, Auerbach CF. A qualitative study of the trauma and posttraumatic growth of multiple myeloma patients treated with peripheral blood stem cell transplant. *Palliat Support Care.* 2006;4(4):365-87.
41. Morris C, Iacobelli S, Brand R, Bjorkstrand B, Drake M, Niederwieser D, et al. Benefit and timing of second transplantations in multiple myeloma: clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation registry study. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1674-81.

Appendix 1

Referens	Studiedesign	Population	Resultat	Kommentarer	Kvalitet inklusive hur väl studien besvarar frågeställningen
Sagebi, Late relapses following, (11)	Longitudinell uppföljningsstudie där patienterna följdes i median 9,8 år.	60 patienter med multipelt myelom behandlade med alloSCT och med medianuppföljningstid på 9,8 år.	7-års total överlevnad var 60 % och återfallsfri överlevnad var 31 %	10 % av patienterna hade sena återfall mellan 6 och 12 år efter alloSCT. 37 % av patienterna fick allvarliga reaktioner på transplantationen.	Måttlig
Armeson, Tandem autologous, 2013 (28)	Metaanalys	Analys av 6 prospektiva studier där totalt 1192 patienter fick två autoSCT efter varandra (TA) och totalt 630 patienter fick autoSCT följt av alloSCT vid återfall (AR)	AR gav flera remissioner och längre remissionstider men tidsintervaller då försämring i sjukdomen inte kunde märkas förlängdes inte och dödligheten minskade inte.		Måttlig
Patriarca, Allogenic stem cell, 2012 (18)	Longitudinell retrospektiv multicenter (7 centra) uppföljningsstudie på median 2 år.	169 patienter varav 75 patienter fick alloSCT vid relaps efter en första autoSCT och övriga 94 patienter fick behandlas med cytostatika och kompletterande läkemedel.	AlloSCT gav fler och längre remissioner än läkemedelsbehandling alena, men överlevnadstiden i alloSCT gruppen var inte bättre än i läkemedelsgruppen.	Patienterna i alloSCT-gruppen var yngre än i den läkemedelsbehandlade gruppen.	Måttlig

Gahrton, Autologous/ reduced-intensity, 2013 (9)	Longitudinell, prospektiv jämförande studie (BNAN2000) av effekten av autolog vs alogen stamcells-transplantation. Rapport av 96 månaders = 8 års uppföljningstid	357 patienter yngre än 69 år. 108 av dessa hade HLA-identiska syskon som donerade stamceller för icke-benmärgs-ablativ allogen transplantation (auto/RICAlloSCT) och övriga 249 fick två autologa stamcellstransplantationer (autoSCT).	Efter åtta år var överlevnaden i alloSCT gruppen 49 % jämfört med 36 % i autoSCT gruppen. Andelen patienter som haft progressfri sjukdom var 22 % i alloSCT gruppen jämfört med 12 % i autoSCT gruppen.	Både långtids sjuklighet- och dödlighet var signifikant lägre i alloSCT gruppen. AlloSCT var särskilt värdefull hos patienter med myelom och del(13) genetisk/kromo som markör som vanligen indikerar dålig prognos	Hög
Efebera, Reduced-intensity, 2010 (17)	Longitudinell alloSCT behandlingsstudie av 51 patienter med myelom-patienter som inte svarat på behandling eller fått återfall efter behandling	Den transplantations-relaterade mortaliteten var 25 % efter 1 års observationstid. 32 % av patienterna var vid liv efter 2 år.	Observationstiden var i medeltal 2,3 år och som längst 8 år.	Författarna hävdar att patienterna har störst nytta av alloSCT tidigt i sjukdomsprocessen.	Låg
Krishnan, Autologous haemopoiet ic, 2011 (29)	Longitudinell, prospektiv, jämförande studie av autolog vs allogen stamcells-transplantation	Totalt 710 patienter och minst 3 års uppföljningstid studerade vid 37 transplantationscentra i U.S.A (år 2003-2007). Av 625 standardrisk patienter var 189 autoSCT-alloSCT, 436 autoSCT-autoSCT. 17 % i autoSCT-alloSCT gruppen och 16 % i autoSCT-autoSCT gruppen transplanterades enbart en gång. Efter tre år var ingen skillnad i överlevnad mellan grupperna 77 % för autoSCT-alloSCT jämfört med 80 % för autoSCT-autoSCT	AlloSCT i tillägg till autoSCT ökade inte överlevnadstiden. Studien var inte randomiserad, utan de som hade tillgång till lämpliga allo-donatorer hamnade i allo-armen.	En del av studien handlade om att studera effekten av dexametason talidomid behandling.	Måttlig

Bruno, A Comparison of Allo- grafting, 2007 (30)	Longitudinell, prospektiv, jämförande studie av autolog vs allogen stamcells- trans- plantation	162 konsekutiva patienter 65 år eller yngre där samtliga hade ett syskon studerades i medeltal 3 år. De som hade HLA-identiska syskon fick de egna blodbildande vävnaderna utslagna och stamceller från sitt syskon alloSCT. I autoSCT-autoSCT gruppen (46 patienter) dog 43 % under uppföljningstiden och 7 % i autoSCT-alloSCT gruppen (58 patienter)	Studien var inte randomiserad, utan de som hade tillgång till lämpliga allo- donatorer hamnade i allo- armen.		Måttlig
Giaccone, A Comparison of Allografting, 2011 (31)	Longitudinell, prospektiv, jämförande studie av autolog vs allogen stamcells- transplantatio n. Medeluppfölj ningstid 7 år.	Patienter vid fem italienska centra under åren 1998-2004. 60 patienter som hade HLA- identiska syskon fick autoSCT- alloSCT (medelöverlevnadstid 5,3) och 59 patienter som inte hade det fick alloSCT-alloSCT (medelöverlevnadstid 2,8 år).	Studien var inte randomiserad, utan de som hade tillgång till lämpliga allo- donatorer hamnade i allo- armen. Kompletterande läkemedels- behandling standardiserades inte	Förvirrande och inkonsekvent resultat- beskrivning.	Låg
Rosinol, A prospective PETHEMA, 2008 (19)	Longitudinell, prospektiv, jämförande studie av autolog vs allogen stamcells- trans- plantation.	110 patienter (85 autoSCT- autoSCT och 25 autoSCT-alloSCT) som inte uppnådde full remission i samband med första autoSCT. autoSCT-alloSCT gruppen hade 40 % komplett remission jämfört med 11 % i autoSCT-autoSCT gruppen till priset av högre mortalitet (16 % jämfört med 5 %).	Ingen skillnad mellan grupperna i överlevnadstid eller i symptom- fria perioder.	Uppföljningstid en var som längst 6 år.	Måttlig
Kröger, Toxicity- reduced, 2013 (7)	Behandlings- studie	33 patienter som fick alloSCT kompletterad med underhållsbehandling med lenalidomid.	42 % av patienterna hade fått återfall i multipelt myelom efter en behandlings- period på 3 år	Svårt att veta i fall läkemedels- behandlingen förbättrar prognosen eftersom konrollgrupp saknas.	Låg

Alyea, T-cell-depleted allogenic bone, 2001 (32)	Behandlingsstudie	24 patienter som fick alloSCT kompletterad hos 14 av patienterna med infusion av lymfocyter från stamcellsgivaren efter ca 6 månader i försök att inducera immunsvär mot myelomcellerna.	55 % av patienterna överlevde 2 år efter behandlingen. Av de 14 patienter som fick lymfocytinfusionen överlevde 65 % i 2 år.	Liten och heterogen studie utan jämförande grupp. Dock bättre resultat än hos motsvarande historiska kontroller.	Låg
Lokhorst, Donor versus no-donor, 2012 (33)	Behandlingsstudie som jämförde alloSCT som myelombehandling med konventionell i huvudsak läkemedelsbehandling.	HOVON-50 studien inkluderande 260 myelompatienter som initialt fått autoSCT behandling. Vid relaps fick 122 patienter stamceller från ett syskon medan de 138 kontrollpatienterna fick konventionell behandling.	Uppföljningstiden var i medeltal 6,4 år. Relapsfri tid var förlängd i alloSCT gruppen men ingen skillnad i överlevnadstid kunde påvisas.		Låg
Kharfan-Debaja, Comparative efficiency, 2013 (8)	Översiktsartikel som granskar behandlingseffekten av två autoSCT jämfört med autoSCT efterföljt av alloSCT.	Granskade 152 publikationer som inkluderade totalt 1538 patienter.	Ingen skillnad kunde påvisas i överlevnadstiden vid de två behandlingarna. Fler patienter i autoSCT/alloSCT gruppen uppnådde komplett remission, men mortaliteten i denna grupp av andra orsaker än av myelom var också betydligt högre.		Måttlig

Faussner, Multiple myeloma: Myeloablative therapy, 2012 (6)	Översiktsartikel/meta-analys	Nio randomiserade kliniska studier av myoablative terapi vid multiple myelom detaljgranskades. Dessa studier inkluderade totalt 2600 patienter	Det finns en viss tendens till att överlevnaden vid högdosbehandling är bättre än efter behandling med lägre dos som inte slår ut benmärgen. Skillnaden är dock inte statistiskt signifikant.		Måttlig
Moereman, An update: Health economics. 2006 (26)	Hälsoekonomisk studie av induktionskemoterapi, autolog stamcellsplantation och behandling med bifosfonater vid multipelt myelom	Studier från 1990-talet, många från Norge, har visat att högdoskemoterapi kombinerad med autoSCT är kostnadseffektiv jämfört med högdoskemoterapi ensam till en kostnad på ca 200 000 SEK per QUALY.	Tillförlitliga långtidsdata saknas för kostnadseffektiviteten för behandling med bifosfonater, talidomid, bortezomib och andra sentillkomna läkemedel		Måttlig
Lévy, A meta-analysis, 2005 (34)	Metaanalys	Uppföljning av 575 patienter med multipelt myelom behandlade enbart med högdoskemoterapi eller högdoskemoterapi kombinerad med autoSCT	Kombinationsbehandlingen förbättrade inte överlevnadstiden		Måttlig

Sahebi, Late relapses, 2012 (11)	Långtids-uppföljning	Uppföljning av 60 patienter som genomgått lågintensiv alloSCT. 39 patienter fick högdos melfalan+autoSCT+lågdos helkroppsbestrålning+alloSCT, 21 patienter fick fludarabine+melfalan+alloSCT. 55 syskondonatorer, 5 matchade.	Median-uppföljningstid 9,8 år. Sjuårsöverlevnad 60 %, progressionsfri överlevnad 31 %. Närvaro av GVH samt tumörsvar innan transplantation var associerat med förbättrad överlevnad. 10 % sena återfall, samtliga transplanterade inom 14 mån från diagnos.		Måttlig
Cook, Factors, 2011 (35)	Retrospektiv	Matchad analys av en andra autoSCT vs konventionell kemoterapi vid recidiv. 106 patienter i varje grupp.	Median-uppföljningstid 48 mån. OS 32 % vs 22 %.		Måttlig
Lonial, Relapsed, 2010 (36)	Review	Axplock av selekterade studier som lyfter fram nya läkemedelsbehandlingar vid recidiverande myelom.	Thalidomide-kombinationer: 5 studier, 226 patienter, RR 42-79%, PFS (median) 9-22 mån. Bortezomidkombinationer 172 patienter, RR 43-85 %, CR 5-54 % Lenalidomidekombinationer: 228 patienter, RR 73-84 %, CR 15-45 %.	Mer ett diskussionsinlägg och problematisering.	Låg

Barlogie, long-term, 2013 (36, 37)	Uppdatering av åtta tidigare studier (3508 patienter)	IFM90: Singel autoSCT vs konventionell 194 patienter. IFM94: Tandem vs singel 402 patienter.	AutoSCT bättre än konventionell behandling vid recidiv avseende överlevnad, HR 1,47. Tandem autoSCT bättre än singel autoSCT avseende överlevnad. HR 1,32.		Låg
San-Miguel, How, 2009 (38)	Review	Tandem autoSCT vs AutoSCT / allo-RIC fyra studier: IFM: 166 vs 46 patienter. GIMEMA: 82 vs 80 patienter. PETHEMA: 82 vs 25 patienter. HOVON: 101 vs 115 patienter. EBMT: 250 vs 110 patienter.	IFM: CR 37 vs 55 %, OS 57 vs 41 mån. GIMEMA: CR 26 vs 55 %, OS 64 vs NR. PETHEMA: CR 11 vs 40 %, OS 58 vs 60 mån. HOVON: CR 42 vs 45 %, OS 63 vs 56 mån. EBMT: CR 41 vs 52 %, OS 50 vs 65 mån..	De spretiga resultaten tolkas bero på olika patient-karakteristika, olika GVH-profylax samt olika konditioneringsregimer.	Låg

Podar, Emerging, 2009 (39)	Review	Nya läkemedelsterapier främst. Hänvisar avseende tandemauto eller auto/allo dels till Bruno et. al dels IFM99-04.		Arbetets slutsats är: Fortsatt FoU men kan föreslås till yngre patienter som har HLA-matchade donatorer.	Låg
Dahan, A, 2006 (40)	Kvalitativ/ Grounded theory	3 män och 3 kvinnor som behandlats autoSCT för myelom, Upplevelser avseende bl.a. behandlingen.	Underliggande tema under behandlingsfasen bl.a. börda för familjen, sårbarhet, isolering, avhumanisering och immobilisering. Underliggande tema efter behandlingen: Förändrad kropp, mindre tilltro till framtida behandlingar, hot om återfall, acceptans, framtida förluster och att leva till man dör.		Låg
Morris, Benefit, 2004 (41)	Registerstudie	7452 autogt transplanterade patienter där 2655 var planerade för tandemtransplantation. Av dessa transplanterades 55 % innan relapse 2,6 % efter. 256 patienter i den andra gruppen transplanterades innan återfall och 199 efter.	Studien försöker besvara om en andra autoSCT ska ske före eller efter ett återfall och i så fall när efter första. Tveksam om frågorna besvaras i studien.		Låg