

**Läkemedel:** Talidomid

**Företag:** Pharmion, Celgene, Kenda, Aventis, Laphal

**Godkänt för försäljning:** Nej, endast licensförskrivning



## Utlåtande från Läksaks expertgrupp för onkologiska och hematologiska sjukdomar

Talidomid är ett kliniskt värdefullt licensläkemedel vid multipelt myelom. Talidomid, med eller utan dexametason, och bortezomib (Velcade), är de enda alternativen vid cytotatikaresistent multipelt myelom.

Det saknas dokumentation att högre dos än 400 mg/dag ger bättre klinisk effekt. Högre doser ökar däremot risken för biverkningar.

# Talidomid på licens alternativ vid terapieresistent multipelt myelom

## Sammanfattning

Talidomid är en fruktad teratogen som försvann från marknaden 1961 (1). Läkemedlet har på senare tid vunnit nytt inträde i terapiarsenalen vid behandling av kutan lepra (2). På grund av sin immunomodulerande och angiogeneshämmande effekt används talidomid på licens även vid autoimmuna sjukdomar, HIV, hudsjukdomar och cancer (3).

I Australien och Nya Zeeland godkändes talidomid under hösten 2003 på indikationen behandlingsrefraktärt multipelt myelom (MM) (2). I Sverige är talidomid ett licenspreparat vid MM (4, 5).

Talidomid har provats ensamt eller i kombination med dexametason, cytotatika/steroider, interferon eller bisfosfonater i ett fyrtiotal mindre fas I- och II-studier på MM-patienter. Denna värdering baserar sig endast på publicerade studier.

Talidomid som monoterapi eller tillsammans med dexametason kan provas vid behandlingsrefraktärt MM när andra behandlingsalternativ har uttömts. Talidomid har reverserat tidigare steroid- eller cytotatika-resistens i några fallrapporter (16, 27, 28, 34). En eventuell vinst i överlevnad och livskvalitet med talidomid återstår att bekräfta i kontrollerade randomiserade studier.

Hög kumulativ dos och ålder under 60 år var positiva behandlingsprediktiva markörer i några studier (7). Höga TNF  $\alpha$ - och IL 6-koncentrationer i plasma och förekomst av cytogenetiska markörer var negativa behandlingsprediktiva faktorer i andra studier (18, 21, 45).

I de kliniska studierna har doseskalering till maximalt tolererad dos från 50–100 mg till 400–800 mg/dygn använts. Dosen har givits till natten i de flesta studier. Dosminskning har i flera studier rapporterats reversera biverkningar utan att preparatet behöver sättas ut. Vid kombinationsbehandling tycks lägre dos talidomid tolereras. En första utvärdering av klinisk effekt rekommenderas efter cirka åtta veckor vid monoterapi (7).

Sedering, förstoppning, neuropati (ibland irreversibel) och tromboemboliska komplikationer är de vanligaste biverkningarna. Benmärgsdepression, allvarliga hudbiverkningar, hypotyreos och gynekomasti förekommer (43). Vid kombinationsregimer ökar risken för biverkningar.

Läkemedlet är redan i låg dos en fruktad teratogen. Både män och fertila kvinnor som behandlas måste använda preventivmedel (1, 2, 42).

Talidomid-analoger är under utveckling, så kallade immunomodulatory drugs (IMiDs) och Selective Cytokine Inhibitory Drugs (SelCIDs), av företaget Celgene Pharmaceuticals. Pharmion Pty Ltd marknadsför talidomid på licens från Celgene. Även Aventis, Laphal och Kendle tillverkar talidomid (2).

## Farmakologiska data

Talidomid,  $\alpha$ -(N-phtalimido)glutarimid är ett racemat (R- och S-form i förhållande 1:1). Sederande effekt har associerats till R-formen och de immunomodulerande effekterna till S-formen. Flera talidomidanaloger är under utveckling och provas nu i klinisk Fas II–III (44).

Talidomid består av ett vitt pulver som har låg löslighet i vatten. Läkemedlet kan administreras peroralt (50 mg-kapslar), rektalt och kutant (gel). Rektal absorption är långsam och variabel. Intravenös beredning är möjlig men finns inte kommersiellt (8).

Substansen är på grund av instabilitet och kiral inversion mellan enantiomerna svårundersökt i kliniska prover. Den absoluta biotillgängligheten är okänd. Olika beredningar på marknaden kan ha olika biotillgänglighet.

Tiden till maximal plasmakoncentration efter peroral administrering varierar mellan 2,9–5,7 timmar hos friska och sjuka (lepra) försökspersoner. Man har observerat minskande C<sub>max</sub> och ökande T<sub>max</sub> med ökande dos vilket förklaras av substansens dåliga löslighet. Mängd absorberad substans och clearance är dosoberoende enligt vissa studier. Distributionsvolymen ökar med dosen.

Proteinbindningsgraden för racematet är inte känd. För enantiomererna är den i medeltal 55 procent (R) och 66 procent (S). Substansen utsöndras i semen i mätbara koncentrationer som korrelerar till plasmakoncentrationen.

Talidomid tycks inte metaboliseras i levern i större utsträckning och inte heller inducera metabolism av andra läkemedel. Istället undergår substansen snabb icke-enzymatisk hydrolys i biologiska vätskor till cirka 12 nedbrytningsprodukter. Hydrolysen är temperatur- och pH-beroende.

Den terminala halveringstiden är i medel 4,7 timmar för de två enantiomererna. Renalt clearance för substansen är 1,15 ml/min och mycket liten mängd modersubstans återfinns i urinen.

Den akuta toxiciteten är låg för talidomid. Kroniska toxicitetsstudier saknas.

Talidomid har pleiotropa effekter. Cytokin- och cellulär modulering såsom nedreglering av TNF  $\alpha$ , IL 12, IL 2, interferon  $\gamma$ , ökning av cellulär fagocytos, minskad kemotaxis, nedreglering av adhesionsmolekyler, hämning av I $\kappa$ B-kinas, induktion av apoptos och modulering av NK-celler har beskrivits. Angiogeneshämmande egenskaper såsom antagonism av VEGF (vascular endothelial growth factor) har påvisats (3).

Vid multipelt myelom (MM) korrelerar vaskularisering i benmärg till sämre prognos (47). Talidomid tycks dock inte påverka existerande kärlbildning och non-responders kan inte indentifieras på detta sätt (13). Mätning av olika angiogenesstimulerande faktorer är inte heller ett säkert sätt att predicera respons till talidomid (3, 7, 10).

## Bakgrund

Multipelt myelom (MM) är den näst vanligaste blodmaligniteten och svarar för 1 procent av alla cancersjukdomar. Prognosen är dålig med en medianöverlevnad på cirka 30 månader och tioårsöverlevnad på cirka 3 procent (9).

Expektans är regel vid asymtomatisk sjukdom. Vid progress eller symtomgivande sjukdom används kortikosteroider i högdos, peroralt cytostatika (cyklofosfamid eller melfalan i kombination med steroid) samt konventionell cytostatika eller högdos-cytostatika med autolog alternativt allogen benmärgs-

transplantation. Interferon  $\alpha$  kan användas som underhållsbehandling. Experimentella alternativ är bortezomib (Velcade, proteashämmare) och talidomid (9).

### **Kliniska studier**

Talidomid har provats ensamt eller i kombination med dexametason, cytostatika/steroider, interferon eller bisfosfonater i ett fyrtiotal mindre fas I- och II-studier. Inga publicerade kontrollerade randomiserade kliniska studier har påträffats.

Talidomidkapslar från olika företag har använts i studierna. Olika preparationer kan ha olika biotillgänglighet vilket har betydelse vid dosjämförelser (7).

Effekt av talidomid mäts i studierna genom en vedertagen surrogatvariabel, paraproteinreduktion (PPR vilket är detsamma som reduktion av M-komponent), i blod och/eller urin. I några studier har tumörregress *à priori* ingått i responskriteriet, i andra inte. Progressionsfri (PFS) och total överlevnad (OS) presenteras i några studier. Toxicitet studeras i alla studier.

### **Två fas I-studier**

I två opublicerade studier (n = 37, n = 17) förelåg ingen korrelation mellan plasmanivåerna av talidomid och klinisk respons (11, 12). Toxicitet såsom granulocytopeni var inte koncentrationsberoende men somnolens, neuropati och hudutslag noterades framförallt vid koncentrationer över 2,0 mg/l i den ena studien (12).

### **Fas II-studier med talidomid som monoterapi vid terapieresistent/relapserad MM**

I elva publicerade fas II-studier vid behandlingsrefraktärt MM (totalt n = 643) erhöles en paraproteinreduktion (PPR)  $\geq$  50 procent hos 13–43 procent av patienterna (13–22, 30). Inkluderas endast studier där man analyserar alla patienter man avsett att behandla (intention-to-treat, ITT) erhålls i medel 27 procent med PPR  $\geq$  50 procent. Analyser som inkluderar alla partiella behandlingssvar (overall response rate ORR), var 28–81 procent i studierna. I två studier var medianöverlevnaden 14,6 respektive 19 månader. Dosen talidomid varierade mellan 100–800 mg/dag i studierna. Se tabell 1 a.

### **Meta-analys**

Doseskalering från 50–100 mg till natten var 14:e dag till 400–600 mg/dygn, alltefter tolerans rekommenderades i en meta-analys som inkluderade tolv studier med talidomid enbart. Dosreduktion reducerade biverkningarna. Utvärdering föreslogs ske efter cirka åtta veckors behandling. Högre kumulativ dos och ålder under 60 år var positiva behandlingsprediktiva markörer i några studier (7).

### **Fas II-studier vid obehandlat multipelt myelom**

I tre publicerade fas II-studier (n = 16, n = 31, n = 28) erhöles patienter med obehandlat asymtomatiskt myelom talidomid (23–25). I genomsnitt svarade 36 procent av patienterna med en paraproteinreduktion  $\geq$  50 procent, ORR var 36–69 procent. I en studie presenterades progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) som var 63 procent respektive 96 procent efter två år. ITT-analys saknades. Se tabell 1b.

### **Talidomid i kombination med dexametason**

I tre publicerade fas II-studier (n = 44, n = 77, n = 47) behandlades patienter med terapieresistent MM med talidomid i kombination med dexametason (26–28). Dexametason gavs peroralt i fyra eller fem dagar per månad. Talidomid tolererades i dos 50–400 mg/dag. En paraproteinreduktion  $\geq$  50 procent sågs hos 55 procent, 47 procent respektive 41 procent av patienterna i de tre studierna (ITT). Progressionsfri överlevnad estimerades till cirka ett år i två av studierna och var 38 månader (median) i en tredje. Se tabell 2 a.

I två fas II-studier vid tidigare obehandlat symtomgivande MM (n = 40, n = 50) erhöles 72 procent respektive 64 procent PPR  $>$  50 procent (29, 30). Sexton procent var kompletta remissioner i den ena studien. Drygt hälften av patienterna kunde senare genomgå stamcellstransplantation. Se tabell 2 b.

### **Talidomid i kombination med cytostatika**

I nio publicerade fas II-studier (totalt n = 465) kombinerades olika cytostatikaregimer med talidomid vid

relaps, behandlingsrefraktärt, eller obehandlat MM (31-39). Kombinationsbehandling gav högre andel behandlingssvar men också mer toxicitet. I fem studier med ITT-analys svarade 19,5–75 procent av patienterna med PPR > 50 procent. Några patienter erhöll komplett remission (10–21%) och kunde erhålla benmärgstransplantation. Se tabell 3 a.

### **Talidomid i kombination med interferon**

I en fas II-studie lades interferon till talidomid (n = 75, mediandos 600 mg/dag) om primärt behandlingssvar inte uppnåtts med talidomid i monoterapi (21). Studien visade att tio av nitton patienter som erhöll kombinationen avbröt behandlingen på grund av biverkningar. Se tabell 3b.

### **Talidomid i kombination med pamidronat**

I en liten fas II-studie (n = 13) kombinerades talidomid med pamidronat vid symtomgivande behandlingsrefraktärt MM (40). Ungefär hälften av patienterna svarade med PPR (gradering ej angiven). Se tabell 3 b.

### **Pågående fas III-studier**

En randomiserad studie med dexametason med och utan tillägg med talidomid är under utförande (6). Ytterligare två studier med kombinationsbehandling med cytostatika pågår (39, 46).

### **Interaktioner**

Mycket lite är känt om interaktioner med talidomid. Risken bedöms låg då substansen inte metaboliseras och har låg proteinbindningsgrad. Interaktion med p-piller bedöms inte föreligga. Den sederande effekten kan förstärka effekten av alkohol, barbiturater, antidepressiva, hypnotika, opiater och neuroleptika (10, 41). Kombination med zolendronat bör undvikas hos patienter med nedsatt njurfunktion (41).

### **Graviditet och amning**

Både män och kvinnor som behandlas med talidomid måste ha fullgott skydd mot oönskad graviditet. Substansen utsöndras i semen. Redan en kapsel (50 mg) kan orsaka svåra missbildningar hos foster vid exponering under tidig graviditet. Ameli, fokomeli, missbildningar av inre organ och autism har beskrivits hos barn vilkas mödrar exponerats för talidomid (1). Amning är kontraindicerad (10).

### **Biverkningar**

Vanliga biverkningar rapporterade i studier är somnolens (motverkas genom engångsdos till natten) och förstoppning. Sensorisk neuropati, ibland med kranialnervsengagemang, har beskrivits, vilken kan bli irreversibel. Neutropeni, trombocytopeni, pruritus, allvarliga hudbiverkningar, hypotyreos och gynekomasti förekommer. Dosminskning kan mildra biverkningarna. Talidomid kan fördröja sårhäkning (10). Speciella rutiner för övervakning av biverkningar och teratogenicitet har utarbetats i USA (42).

### **Behandlingskostnader**

En kapsel (50 mg) kostar drygt 110 kronor (48). Månadskostnaden för behandling med 400 mg/dag blir 27 120 kr.

Charlotte Asker  
Leg Läk, Med dr

Birgitta Norstedt Wikner  
Specialistläkare

Avd för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

## Referenser

1. Källén B. Talidomid. Läkemedel och fosterskador 2003-09-01. [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)
2. Pharmion. Thalidomide Approved for Marketing in Australia. Pressrelease 2003-10-13  
[www.pharmion.com/corporateweb/home.nsf/Content/ThalidomideApprovedforMarketinginAustraliaPressRelease](http://www.pharmion.com/corporateweb/home.nsf/Content/ThalidomideApprovedforMarketinginAustraliaPressRelease)
3. Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: A review of approved and investigational uses. *Clin Ther*, 2003;25:342-86.
4. Läkemedelsverket. Dr. Bertil Jonsson, muntlig kommunikation.
5. EMEA. 18th Meeting of the Committee for Orphan Medical Products. Press release 2001-11-22.  
[www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)
6. The Eastern Cooperative Oncology Group. Multiple Myeloma Clinical Trial Announcement.  
[www.ecog.org/general/E1A00info.html](http://www.ecog.org/general/E1A00info.html)
7. Thompson JL, Hansen LA. Thalidomide dosing in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. 2003.  
*Ann Pharmacother*. 2003;37:571-6.
8. Eriksson T, Björkman S, Roth, B and Höglund P. Intravenous formulations of the enantiomers of thalidomide: pharmacokinetic and initial pharmacodynamic characterization in man. *J Pharm Pharmacol*. 2000;52:807-817.
9. National Cancer Institute. Multiple myeloma and other Plasma Cell neoplasms (PDQ): Treatment. Informationsdatabas. [www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/myeloma/healthprofessional/](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/myeloma/healthprofessional/)
10. Pharmion. Thalidomide Pharmion 50 mg hard capsules. Product information Oct 2003.
11. Grosbois et al. *Blood*. 2001;98:308b, abstract 4987
12. Kakimoto et al. *Blood*. 2001;98:162 a, abstract 682
13. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1999;341:1565-71.
14. Kneller A, Raanani P, Hardan I, Avigdor A, Levi I, Berkowicz M and Ben-Assat I. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients – the revival of an old drug. *Br J Haematol*. 2000;108:391-93.
15. Juliusson C, Celsing F, Turesson I, Lenhoff S, Adriansson M and Malm C. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol*. 2000;109:89-96.
16. Hus M, Smoszynska A, Soroka-Wojtaszko M, Jawniak D, Legiec W, Ciepnych H, et al. Thalidomide treatment of resistant or relapsed multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2001;86:404-8.
17. Bladé J, Esteve J, Rosinol L, Perales M, Montoto S, Tuset M and Montserrat E. Thalidomide in refractory and relapsing multiple myeloma. *Semin Oncol*. 2001;28:588-592.
18. 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;98:492-494.
19. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, Patriarca F, Ballerini F, et al. *Haematologica*. 2002;87:408-414.
20. Schey SA, Cavenagh J, Johnson R, Child JA, Oakervee H and Jones RW. An UK myeloma forum phase II study of thalidomide; long term follow-up and recommendations for treatment. *Leuk Res*. 2003;27:909-914.
21. Mileskin L, Biagi JJ, Mitchell P, Underhill C, Grigg A, Bell R, et al. Multicenter phase 2 trial of thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: adverse prognostic impact of advanced age. *Blood*. 2003;102:69-77.
22. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, Raje N, Davies FE, Tai Y-T, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood*. 2000;96:2943-50.



23. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fonseca R, Lacy Mq, Geyer LS, Lust JA, et al. Thalidomide for previously untreated indolent or smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2001;15:1274-76.
24. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca r, Geyrer SM, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia*. 2003;17:775-9.
25. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K and Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2003;21;1:16-9.
26. Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno P, Bringhen S, Rus C, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica*. 2001;86:399-403.
27. Dimopolous MA, Zervas K, Kouvatseas G, Galani E, Grigoraki V, Kiamouris Ch, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann of Oncol*. 2001;12:991-995.
28. Anagnostopoulos A, Weber D, Rankin K, Delasalle K and Alexanian R. Thalidomide and dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2003;121:768-771.
29. Rajkumar VS, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4319-23.
30. Boulin M, Blanchet F, Isambert N, Solary E, Solier S, Collin B, et al. Intéret du thalidomide avec ou sans dexaméthasone dans le myélome multiple réfractaire. *Thérapie*. 2002;57:524-30.
31. Moehler TM, Neben K, Benner A, Egerer G, Krasniqi F, Ho AD and Goldschmidt H. Salvage therapy for multiple myeloma with thalidomide and CED chemotherapy. *Blood*. 2001;98:3846-48.
32. Skralovic G, Elson P, Trebisky B, Karam MA, Hussein MA. Use of melphalan, thalidomide, and dexametasone in treatment of refractory and relapsed multiple myeloma. *Med Oncol*. 2002;19:219-226.
33. Kroppff MH, Lang N, Bisping G, Dominé N, Innig G, Hentrich M, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide (Hyper CDT) in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2003;122:607-16.
34. Ahmad I, Islam T, Chanan-Khan A, Hahn T, Wentling D, Becker JL, et al. Thalidomide as salvage therapy for VAD-refractory multiple myeloma prior to autologous PBST. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29:577-80.
35. Offidano M, Marconi M, Corvatta L, Olivieri A, Catarini M and Leoni P. Thalidomide plus oral melphalan for advanced multiple myeloma: a phase II study. *Haematologica*. 2003;88:1432-3.
36. 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;21:2732-9.
37. Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi EA, Papiouannou M, Mitsouli Ch, Panagiotidis P, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. *Ann of Oncol*. 2004;15:134-138.
38. García-Sanz R, González-Fraile MI, Sierra M, López C, González M and Fernando San Miguel J. The combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is feasible and can be an option for relapsed/refractory multiple myeloma. *The Hematology J*. 2002;3:43-8.
39. Barlogie B, Shaughnessy JD. Early results of total therapy II in multiple myeloma: implications of cytogenetics and FISH. *Int J Hematol*. 2002;76:337-9 (Suppl 1).
40. Ciepluch H, Baran W and Hellmann A. Combination of pamidronate and thalidomide in the therapy of treatment-resistant multiple myeloma. *Med Sci Monit*. 2002;8:131-36.
41. Clinical Pharmacology: [www.cp.gsm.com](http://www.cp.gsm.com)
42. Celgene. System for Thalidomide Education and Prescribing Safety. [www.celgene.com/thalomid/index.htm](http://www.celgene.com/thalomid/index.htm)

43. Clark TE, Edom N, Larson J and Lindsey LJ. Thalidomid (Thalidomide) capsules. A review of the first 18 months of spontaneous postmarketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. *Drug Safety*. 2001;24:87-117.
44. Dredge K, Dalglish AG and Marriott JB. Thalidomide analogs as emerging anti-cancer drugs. *Anti-cancer Drugs*. 2003;14:331-5.
45. Thompson MA, Witzig TE, Kumar S, Timm MM, Haug J, Fonseca R, et al. Plasma levels of tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 predict progression-free survival following thalidomide therapy in patients with previously untreated multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2003;123:305-8.
46. Goldschmidt H, Sonneveld P, Cremer FW, van der Holt B, Westveer P, Breitkruez I, et al. Joint HOVON/GMMG-HD3 randomized trial on the effect of thalidomide as part of a high-dose therapy regimen and as maintenance treatment for newly diagnosed myeloma patients. *Ann Hematol*. 2003;82:654-659.
47. Rajukumar SV, Leong T, Roche PC, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2000;6:3111-3116.
48. Uppgift från Apoteket augusti 2004

**Tabell 1a. Publicerade Fas II-studier med talidomid som monoterapi vid terapiresistent multipelt myelom eller multipelt myelom i relaps.**

Ref	N	Ålder	Dos mg/d,	MTD	ORR	> 50 % PPR	PFS	OS	Tid till respons	Analys
Singhal 1999	84	38 % > 60 år	200-800 (C)	800 mg (47 %) 600 mg (62 %) 400 mg (83 %)	32 %	25 % BMR	22 +/- 5 % vid 12 mån	58 +/- 5 % vid 12 mån	29 dagar median	ITT
Hideshima 2000	44	Inga data	100-800 (C)	400 mg median	39 %	27 % BMR	Inga data	Inga data	Inga data	ITT
Kneller 2000	17	44-68 median 53	200-800 (G)	800 (47 %) 600 mg (41 %)	64 %	58 %	Inga data	Inga data	2-3 veckor	PP
Juliusson 2000	23	44-78	200-800* (G)	800 mg (13 %) 600 mg (52 %) 400 mg (22 %)	69 %	43 % BMR	23 veckor median	Inga data	31 dagar median (28-81 dagar)	ITT?
Hus 2001	53	32-79	200-400* (G)	400 mg	51 %	36 % 7,5 % CR BMR	4,6 år medel	4,8 år medel Bättre än kemo hist ktrl	4-12 veckor	PP
Bladé 2001	23	40-83	200-800* (G)	400 mg median	52 %	13 % BMR	Inga data	Inga data	Inga data	ITT
Barlogie 2001	169	40 % > 60	200-800 (C)	800 mg (56 %) 600 mg (68 %) 400 mg (87 %)	37 %	30 % 2 % CR	20 +/- 6 % 2 år	48 +/- 6 % 2 år	90 % inom 4,5 mån	PP?
Tosi 2002	65	35-78 median 63	100-800 (G)	400 mg	46,6 %	28,3 %	Inga data	Inga data	Utvärdering efter 6 veckor	PP
Boulin 2002	21	37-77	400-800	57 % < 400 mg	33 %	33 %	15 mån estim	Inga data	Inga data	ITT
Schey 2003	69	39-84 median 62	200-max- (?)	300 mg median	49 %	27 % 1,4 % CR	14 månader median	19 månader median	Inga data	ITT
Mileshkin 2003	75	36-83 median 64	200-max (C)	600 mg- median (200-1000)	28 % CI, 18 %-40 %	28 % 1,3 % CR	5,5 mån (CI, 3,6-6,8) 1 år 23 % (CI 14-34 %)	14,6 mån (CI 9,7-> 26,3) 1 år 56 % (CI 44 %-67 %)	12,4 veckor median (4-114 veckor)	ITT

\* Dosering två ggr dagligen.

MTD – maximalt tolererad dos, PP – per protokoll-analys, ITT – intention to treat-analys

PPR-paraproteinreduktion, ORR – Overall Response Rate = alla PPR, OS – Overall survival, PFS – Progression Free Survival, CR – komplett remission, BMR - Benmärgsregress



**Tabell 1b. Publicerade studier med talidomid som monoterapi vid indolent eller obehandlat multipelt myelom.**

Ref	N	Ålder	Dos mg/d	MTD	> 50 % PPR	ORR	OS	PFS	Analys
Rajkumar 2001**	16	38-75	200-800 mg	Inga data	38 %	69 %	Inga data	Inga data	ITT
Rajkumar 2003	31	40-74	200-800 mg	Inga data (Rek < 200 mg)	34 % (CI 95 %, 18-54 %)	66 % (CI 95 %, 46-82 %)	96 %, estim2 år	63 % estim 2 år	PP
Weber 2003	28	Inga data	100-600 mg	400 mg median	36 % BMR	36 %	Inga data	Inga data	ITT

\* Dosering två ggr dagligen. \*\* Studien en del av Rajkumar 2003

MTD – maximalt tolererad dos, PP – per protokoll-analys, ITT – intention to treat-analys

PPR-paraproteinreduktion, ORR – Overall Response Rate = alla PPR, OS – Overall survival, PFS – Progression free Survival, BMR - Benmärgsregress

**Tabell 2a. Publicerade Fas II-studier med talidomid och dexametason vid terapieresistent multipelt myelom eller multipelt myelom i relaps.**

Ref	N	Ålder	Dos	MTD (T)	> 50 % PPR	ORR	OS	PFS	Analys
Dimopoulos 2001	44	38-87	T: 200-400 mg/d D: 20 mg/m <sup>2</sup> p.o. q.d, dag 1-4, 9-12, 17-20, därefter 4 dagar/månad	400 mg (82 %)	55 %	55 %	12,6 månader median	Estimerat > 10 månader	ITT
Palumbo 2001	77	Median 65	T: 100 mg/d D: 40 mg p.o. dag 1-4/mån	100 mg (96%) 50 mg (4%)	41 %	66 %	91 % (vid 8 månaders uppföljning)	12 månader median (vid 8 månaders uppföljning)	ITT
Anagnostopoulou 2003	47	31-77 år	T: 200-600 mg/d D: 20 mg/m <sup>2</sup> p.o. dag 1-5 var 15:e dag	> 90% i rem erh i medel 400 mg	47 % 12,7 % CRB MR	47 %	-	38 månader median	ITT

MTD – maximalt tolererad dos, PP – per protokoll-analys, ITT – intention to treat-analys

PPR-paraproteinreduktion, ORR – Overall Response Rate = alla PPR, OS – Overall survival, PFS – Progression free Survival, P- Publicerad artikel, (T) – talidomid CR- komplett respons, BMR - Benmärgsregress

**Tabell 2b. Publicerade Fas II-studier med talidomid och dexametason vid nydiagnostiserat symptomgivande multipelt myelom.**

Ref	N	Ålder	Dos	MTD	> 50%PPR	ORR	OS	PFS	Analys
Weber 2003	40	Inga data	T: 100-400 mg/dag D: 20 mg/m <sup>2</sup> /dag p.o. d 1-4, 9-12, 17-20	200 mg	72 % ? CR 16 %	72 %	Inga data (52 % av patienterna erhöLL stamcellstransplantation)	Inga data	ITT
Rajkumar 2002	50	33-78	T: 200 mg D: 40 mg/dag p.o. d 1-4, 19-12, 17-20 (ojämna cykler) samt dag 1-4 (jämna cykler)	88 % 200 mg	64 % (CI 95 % 49 %-77 %)	92 %	Inga data (52% av patienterna erhöLL stamcellstransplantation)	Inga data	ITT

MTD – maximalt tolererad dos, PP – per protokoll-analys, ITT – intention to treat-analys

PPR-paraproteinreduktion, ORR – Overall Response Rate = alla PPR, OS – Overall survival, PFS – Progression free Survival, P- Publicerad artikel, (T) – talidomid (D) - dexametason

**Tabell 3 a. Publicerade Fas II-studier med talidomid och cytostatika vid terapiresistent multipelt myelom eller multipelt myelom i relaps.**

Ref	N	Ålder	Dos	MTD	> 50 % PPR	ORR	OS	PFS	Analys
Moehler 2001	56	41 % > 60 år	Talidomid: 400 mg/dag Cyclofosfamid: 400 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4/28 dagar Etoposid: 40 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4/28 dagar Dexametason: 40 mg p.o dag 1- 4/28 dgr	Inga data	61 %	76,7 %	18 pat bmtr	16 mån, estim 1 år 60 % (CI 95 %, 41-75%)	ITT
Srkalovic 2002	21	?	Talidomid: 400 mg/dag Melfalan: 50 µg i.v. Dexametason: 40 mg/dag p.o. dag 1-4 var 4-6 vecka	Inga data	19,5 % CR & nCR	70 %	1 år median	270 dagar median	PP
Ahmad 2002	4	45-69	Talidomid:100-400mg/dag VAD, cyklofosfamid 4,5 mg/m <sup>2</sup> , melfalan	100, 200, 300, 400	75 % CR efter perifer stamcells-tran- splantation	100 % efter perifer stam- cells- transpl	?	?	Fallbesk
García-Sanz 2002	22	91 % > 60	Talidomid: 200-800 mg/dag Cyclofosfamid: 50 mg/dag p.o. Dexametason: 40 mg/dag p.o. i fyra dagar var 3:e vecka	400 mg median	53 % 12 % CR	77 %	?	Estim 51 % vid 12 mån	PP
Lee 2003	236	31-84	Talidomid: 400 mg/dag Cyclofosfamid: 400 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4/28 dagar Etoposid:40 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4/28 dagar Dexametason: 40 mg p.o dag 1- 4/28 dagar Cisplatin 10 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4/28 dagar Doxorubicin 10 mg/m <sup>2</sup> dag 1- 4/28 dagar	Inga data	32 % (varav 16 % komplett eller nära komplett remission)	61 %	Inga data	Inga data	ITT
Kropff 2003	60	18-75	Talidomid: 100-400 mg/dag Hyperfraktionerat Cyclofosfamid:Total 1 800 mg/m <sup>2</sup> Dag 1-3 Dexametason:20 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4, 9-12, 17-20 cykel 1, därefter dag 1-4/månad	Inga data	68 %	80 %	19 m median 10 transpl	11 månader, median	ITT
Offidani 2003	27	40 % > 70 år	Talidomid: 100-600 mg/dag Melphalan: 0,2 mg/kg/dag p.o. 4 dagar var 28:e dag	Inga data	74 % 11 % CR	?	61%	61 %	ITT
Zervas 2004	39	43-75**	Talidomid: 200 mg/dag Vinkristin 2 mg i.v. dag 1 Liposomt doxorubicin 40 mg/m <sup>2</sup> dag 1 Dexametason: 40 mg p.o. dag 1- 4/28 dagar (dag 15-18 cykel 1) Totalt fyra cykler om 28 dagar	Inga data	74 % 10 % CR	82 %	74% vid 22 mån	55 % vid 22 månader	ITT

MTD – maximalt tolererad dos, PP – per protokoll-analys, ITT – intention to treat-analys  
PPR-paraproteinreduktion, ORR – Overall Response Rate = alla PPR, OS – Overall survival, PFS – Progression free  
Survival, P- Publicerad artikel, (T) – talidomid \*\* - patienter med nydiagnostiserat MM studerades

**Tabell 3 b. Publicerade studier med talidomid i kombination med andra läkemedel vid multipelt myelom .**

Ref	N	Ålder	Dos	MTD	> 50 % PPR	ORR	OS	PFS	Analys
Ciepluch 2002	13	35-87	Talidomid: 200-400 mg/dag Pamidronat: 90 mg i.v./28 dagar	Inga data	Inga data	53 %	-	Inga data	ITT
Mileshkin 2003	19	36-83*	Talidomid: 200 mg-max/dag IFN $\alpha$ 3x10 <sup>6</sup> s.c. 3x/v	T:600 mg	Inga data	12/19 PR 10/19 tox	Inga data	Inga data	PP

MTD – maximalt tolererad dos, PP – per protokoll-analys, ITT – intention to treat-analys  
PPR-paraproteinreduktion, ORR – Overall Response Rate, OS – Overall survival, PFS – Progression free Survival, P- Publicerad artikel, (T) – talidomid \* subgruppsanalys av Mileshkin 2003