

Legemiddelanmeldelse:
Thalidomide Pharmion (talidomid)



Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:

Talidomid er nå godkjent som legemiddel til behandling av multippelt myelom (myelomatose). Multippelt myelom (MM) er en type blodkreft hvor umodne, plasma-celler formerer seg ukontrollert i benmargen, danner myelom og fortrenger andre bloddannende celler. Dette kan gi anemi, bakterielle infeksjoner og nedbryting av beinsubstans. Normal immunglobulin (antistoff)-produksjon er forstyrret/nedsatt, og deler av de abnorme immunglobulinene akkumuleres i nyrene og fører til nyreskade. Cellegift (melfalan) kombinert med prednison er den mest vanlige behandlingen i de nordiske land hos pasienter over 65 år (1), og også hos yngre som ikke er kandidater for høydoseterapi med autolog (egen) stamcellestøtte. Behandlingen har virkning hos 50-60 % av pasientene og resulterer i gjennomsnittlig 3 års overlevelse.

I hovedstudien ble talidomid 200 mg daglig gitt i kombinasjon med melfalan/prednison i opptil 12 kurer, hver av 6 ukers varighet. Gjennomsnittlig overlevelse (med eller uten tilbakefall av sykdom) ved slik trippelbehandling var 53,6 mdr sammenlignet med 32,2 mdr ved standard behandling med melfalan/prednison. En slik skilnad på 21,4 mdr anses som en betydningsfull forbedring, og likedan gevinsten på 15 mdr sammenlignet med dem som fikk høydoseterapi med stamcellestøtte. Etter 15 mdr videre oppfølging var forskjellen i overlevelse mellom gruppene fortsatt betydelig. Virkningen er god også hos dem med alvorlig sykdom. Fullstendig eller meget god respons med slik behandling var på linje med høydoseterapi m/stamcellestøtte. Overlevelse ved sistnevnte behandling var imidlertid dårligere, noe som tyder på at denne intensive behandlingsformen ikke er optimal hos pasienter mellom 65-75 år.

Talidomid gir økt risiko for blodproppsykdom. Dette ble sett hos 12,9 % av pasientene i hovedstudien. Risikoen var høyest de første 5 mdr av behandlingen, og særlig hos dem med tidligere blodpropp eller samtidig bruk av østrogen eller erytropoietin ved Hb over 12 g/dl. Ved blodpropp må talidomidbehandlingen stoppes og vanlig "blodfortynning"-terapi startes. Talidomid kan gjenopptas når situasjonen er under kontroll, men forebyggende behandling mot blodpropp må fortsettes så lenge pasienten får talidomid og deretter vurderes ut fra pasientens risikoprofil. Perifer nevropati er en svært vanlig bivirkning og rammet 55 % av pasientene som fikk talidomid, mot bare 4,1 % i kontrollgruppen. Dette førte ofte til dosereduksjon og/eller avslutning av behandlingen. Også nedsatt antall hvite blodceller, infeksjoner, samt hjerte- og hudkomplikasjoner kan forekomme under behandlingen, men langt sjeldnere. Talidomid kan forårsake alvorlige og ofte livstruende misdannelser hos fosteret. Det er utarbeidet en omfattende risikohåndteringsplan som skal sikre at gravide kvinner ikke blir behandlet med denne medisinen. Ettersom talidomid også skilles ut i sæd, må menn som får talidomid bruke kondom hvis/når de har seksuell omgang med fruktbare kvinner.

Talidomid er søvndyssende, derfor bør preparatet inntas om kvelden.

Lenalidomid (Revlimid), som er strukturelt beslektet med talidomid, fikk markedsførings-tillatelse (i kombinasjon med deksametason) i Norge i juni 2007. Indikasjon og forholdsregler er tilsvarende som for talidomid. Det er ikke utført sammenlignende studier mellom preparatene.

Særlig overvåkning: Alle graviditeter, hvor enten den involverte kvinne eller mann har fått talidomidbehandling like før eller under svangerskapet, må meldes til behandlende lege, og utfallet – ved fosterskade – rapporteres til RELIS.

Indikasjon:

Thalidomide Pharmion, i kombinasjon med melfalan og prednison, som førstelinjebehandling av pasienter over 65 år med ubehandlet multippelt myelom eller som er uegnet for høye doser med kjemoterapi. Thalidomide Pharmion må foreskrives og utdeles ifølge "Thalidomide Pharmion graviditetsforhindrende program" (se preparatomtalen pkt. 4.4).

Dosering:

Anbefalt oral dosering er 200 mg daglig. Maksimal anbefalt behandlingstid er 12 cykluser, hver av 6 ukers varighet. Thalidomide Pharmion bør inntas som én enkelt dose ved sengetid for å redusere betydningen av søvnighet. Preparatet kan inntas uavhengig av måltider.

Klinisk effekt (2):

Godkjenningen er basert på resultater fra hovedstudien *IFM99-06* som inkluderte 447 tidligere ubehandlede pasienter mellom 65-75 år med multippelt myelom (MM, definert iht SWOG-kriterier), samt pasienter under 65 år som ikke var egnet for høydoseterapi med stamcellestøtte. Sykdommen måtte være i stadium II - III iht Durie & Salmons klassifikasjon. Hvis det var stadium I, måtte 2-3 definerte tilleggskriterier være tilstede (smertefull benlesjon, lav Hb, benmargsplasmocytose, forhøyet serum IgG eller IgA, forhøyet utskillelse av Bence Jones' protein i urin). Pasienter med serumkreatinin ≥ 450 $\mu\text{mol/L}$ kunne ikke delta. Pasientene ble randomisert til tre armer (3:2:2) i en åpen studie; gruppe A (n=196): melfalan 0,25 mg/kg/dag + prednison 2 mg/kg/dag, dosert på dag 1-4 hver 6. uke med til sammen 12 sykluser, gruppe B (n=125): samme som A, med tillegg av talidomid 200 mg hver kveld, økende til 400 mg daglig etter 2-4 uker, gruppe C (n=126): høydosebehandling med stamcellestøtte¹. Blodtransfusjoner, antibiotika og fungicider ble administrert iht rutiner ved de enkelte sentra. De 12 planlagte behandlingssykluser ble fullført hos 25,8 % av pasientene i gruppe B og 36,7 % i gruppe A. Median behandlingstid for gruppe B var 10,5 mdr og median dose talidomid var 217,4 mg.

Omlag halvparten av pasientene i gruppene A og B fikk minst 9 sykluser melfalan + prednison. I gruppe B ble talidomid-behandlingen seponert før planlagt, oftest pga bivirkninger eller sykdomsprogresjon, hos 62 % og dosen redusert hos 38 % av pasientene. I gruppe C fikk 65 % av pasientene gjennomført de planlagte 2 transplantasjoner. Studien ble stoppet etter den 3. interimanalysen, da primært endepunkt (overlevelse etter randomisering) sterkt favoriserte gruppe B vs gruppe A..

Ved studiestopp (median oppfølging 36,8 mdr og median talidomiddose 217 mg) var total overlevelse for gr. B økt med 21,4 mdr vs gr. A (RR 0,56; 97,5% CI 0,37-0,84; p=0,0012), og med 15 mdr vs gr. C (RR 0,58; 97,5% CI 0,37-0,89; p= 0,0048). Etter 51,3 mdr median oppfølging var skilnaden mellom gr. B og gr. A 18,4 mdr og fortsatt høyt statistisk signifikant (RR 0,59; 97,5% CI 0,42-0,84; p=0, 0008).

Ved sistnevnte oppfølging var antallet døde som følger: gr. A 128 (65,3%), gr. B 62 (49,6%) og gr. C 78 (61,9%); median overlevelse i hver av gruppene var 33,2 mdr – 51,6 mdr. – 38,3 mdr. Pasienter i gr. B hadde 55 % lavere risiko for sykdomsprogresjon eller død enn de i gr. A (p< 0,0001) og 46% lavere enn de i gr. C (p< 0,0001). Median overlevelse uten sykdomsprogresjon i de tre gruppene var A: 17,2 mdr – B: 27,6 mdr – C: 19,4 mdr. Gruppe B hadde stat.sign. bedre effekt på denne parameteren sammenlignet med både gr. A (p< 0,001) og gr. C (p= 0,0012).

GISMM2001 var en åpen, randomisert studie hos pasienter over 65 år med MM stadium II-III hvor alle fikk behandling med melfalan 4 mg/m² og prednison 40 mg/m² daglig i én uke, og den ene gruppen fikk talidomid 100 mg daglig i tillegg. En slik syklus ble gjentatt hver 4. uke til sammen 6 ganger. Deretter ble talidomid alene gitt videre som vedlikeholdsbehandling i den ene gruppen mens den andre ble observert uten cytostatisk terapi. Studien ble stoppet ved 2.

¹ To kurer VAD (vinkristin/adriablastin/deksametason), evt med tillegg av cyclofosamid og natrium-2-mercaptometan-sulfat for å mobilisere perifere blodstamceller (PBSC). Deretter ble G-CSF 10 $\mu\text{g/kg}$ s.c. gitt daglig inntil siste dag av cytaferese (som startet når antall neutrofile celler var $\geq 4 \times 10^9/\text{L}$). Så fikk pasientene – etter visse kriterier – tilleggsbehandling med to kurer melfalan 100 mg/m² i.v. Minimum 2 $\times 10^6$ CD34+ celler/kg ble reinfundert 36 timer etter siste melfalan-dose, hvorefter G-CSF 150 $\mu\text{g/m}^2$ ble gitt fra dag +5 inntil antall perifere neutrofile celler var $\geq 1000/\text{mm}^3$ tre etterfølgende dager.

interimsanalyse da 255 pasienter hadde data fra 6 mdr oppfølging, ettersom begge primære endepunkter (klinisk respons og sykdomsprogresjon/død) var statistisk signifikante til fordel for gruppen som fikk talidomid ($p < 0,0001$, respektive $p = 0,0006$).

THAL-MM-003 var en randomisert, d.bl. placebokontrollert studie hvor kombinasjonen talidomid/deksametason vs placebo/deksametason ble utprøvd som induksjonsterapi hos 470 tidligere ubehandlede pasienter over 18 år med MM i stadium II-III. Primært endepunkt var tid til sykdomsprogresjon, som var median 97,7 uker med kombinert behandling vs 28,3 uker med deksametason alene (RR 0,43; 95% CI 0,32-0,58; $p < 0,0001$).

EIA00 var en randomisert, åpen studie hos 200 pasienter med nylig diagnostisert MM, hvor den ene gruppen fikk talidomid 200 mg daglig + deksametason 40 mg på dag 1-4, 9-12 og 17-20 i fire sykluser à 28 dager vs deksametason alene (lik dosering) over samme tidsrom. Andel respondere med kombinasjonen var 61,6 % vs 39,6 % med deksametason alene ($p = 0,001$). Tid til respons var tilsvarende i begge grupper (4,9 vs 5,1 uker).

Sikkerhet og bivirkninger (2, 3):

Til sammen 1260 pasienter var involverte i kontrollerte kliniske studier, men bare 610 av disse fikk talidomid.

Det var økt forekomst av dyp venetrombose og lungeemboli i hovedstudien: 12,9 % med melfalan/prednison/talidomid (MPT) vs 7,3 % med MP, mens tilsvarende tall i studien *THAL-MM-003* var 18,6 % for talidomid/deksametason og 5,6 % for placebo/deksametason. Risikoen synes å være høyest de første 5 mdr av behandlingen. Tidligere tromboser eller samtidig bruk av østrogen eller erythropoietin ved Hb over 12 g/dl synes å forsterke denne risikoen.

Perifer neuropati ble registrert hos 55,6 % av pasientene med MPT vs 4,1 % med MP i hovedstudien, og hos 31,6 % med talidomid/deksametason vs 20,7 % med placebo/deksametason i studien *THAL-MM-003*.

Myelosuppresjon var mer utpreget ved MPT enn ved MT, spesielt insidens av neutropeni (42,7 % vs 29,5 %) og leukopeni (25,8 % vs 16,6 %). I hovedstudien var bivirkninger oftere årsak til behandlingsstopp i MPT-gruppen enn med MP (42,7 % vs 7,8 %). Perifer nevropati/parestesi og neutropeni var oftest grunn til at studien ble avsluttet før planlagt. Angående øvrige bivirkninger henvises til preparatomtalen (3).

Thalidomide Pharmion har vært markedsført for behandling av multippelt myelom i Australia siden oktober 2003, og senere i flere land utenfor EU (USA mai 2006). Det anslås at mer enn 21'000 pasienter er blitt behandlet ($> 2,17$ million pasientdager). Videre foreligger mer enn 3300 publikasjoner om talidomid siden tidlig i 1980-årene. Bivirkingsprofilen har vært tilsvarende den som er anført ovenfor, med tillegg av toksisk epidermal nekrolyse, intestinal obstruksjon, hypothyreoidisme og seksuell dysfunksjon. Bradykardi og synkope kan også forekomme.

Talidomid er et potent humant teratogen, med ca. 30 % forekomst av alvorlige og ofte livstruende fostermisdannelser. Fruktbare kvinner må derfor sikres en effektiv metode for å forhindre befruktning, og svangerskapstest må gjennomføres hver måned før utlevering av ny resept (4). Ettersom talidomid utskilles også i sæd, må mannlige pasienter bruke kondom ved seksuell omgang med fruktbare kvinner. Et omfattende informasjonsmateriale er utarbeidet for å sikre riktig og trygg bruk. Talidomid har ingen interaksjon med kombinert østrogen/gestagen antikonsepsjon, men slik metode anbefales ikke pga økt risiko for tromboemboli når pasienten samtidig får talidomid, så mekaniske midler er å foretrekke.

Preparatet fremkaller søvnighet og ble opprinnelig utviklet som sovemiddel.

Farmakodynamikk og farmakokinetikk:

Talidomid har immunmodulerende, anti-inflammatorisk og mulig anti-neoplastisk virkning. Preparatet kan utløse programmert celledød eller vekststopp i G1-fasen av cellyklus i flere MM-linjer og i MM-celler fra pasienter som er resistente mot melfalan, doksorubicin og

deksametason. Videre forsterkes anti-MM-aktiviteten til deksametason. Nedregulering av TNF α -produksjon og vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) er også sannsynlige virkemekanismer. Talidomid er også et CNS-aktivt sedativum/hypnotikum, som virker på innsovning, men ikke på REM-søvn.

Talidomid absorberes langsomt fra tarmen, C_{max} oppnås etter 2-5 timer og terminal t_{1/2} er dose-avhengig (5-7 timer for 50-400 mg). Samtidig matinntak fører til langsommere absorpsjon, men har ingen innflytelse på AUC. Proteinbindingen er 55-65 %. Hos menn er talidomid tilstede i sæd i samme konsentrasjon som i plasma; etter 100 mg daglig i 8 uker er konsentrasjonen 10-250 μ g/g). Grad av utskillelse i morsmelk hos mennesker er ukjent. Metabolismen er vesentlig via ikke-enzymatisk hydrolyse og er lite avhengig av leverfunksjon. Ingen interaksjon med østrogen/gestagen p-piller, men slik bruk sammen med talidomid anbefales ikke pga økt risiko for tromboemboli. Heller ingen interaksjon med digoksin eller warfarin foreligger, men siden prednison kan øke metabolismen av warfarin, bør INR monitoreres ved kombinasjonsterapi. Det foreligger ikke farmakokinetiske data fra pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon.

Legemiddelfakta:

ATC-kode: LO4A X02

Virkestoff: Talidomid

Legemiddelformer og styrker: Kapsler à 50 mg

Legemiddelfirma: Pharmion Ltd., Windsor SL4 1NA, UK

Pris: Blisterpakning à 28 kapsler Kr. 4 067,40 (AUP)

Utleveringsbestemmelser: Utleveres bare til 4 ukers bruk til fruktbare kvinnelige pasienter, ellers til 12 ukers bruk (for menn og ufruktbare kvinner).

Dokumentasjonsgrunnlag:

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningprosedyre (CP) i EU: EPAR (European Public Assessment Report), Scientific Discussion, Preparatomtale (SPC, Summary of Product Characteristics), samt data fra Nordic Myeloma Study Group.

Litteratur:

1. [Nordic Myeloma Study Group. Forskning og informasjon om myelomatose \(mai 2008\)](#)
2. [European Public Assessment Report \(EPAR\), Scientific discussion for thalidomid](#)
3. Søk i [database](#) for norsk preparatomtale (SPC) for Thalidomid (midlertidig ute av drift). Preparatomtale: [Engelsk tekst](#)
4. [Vilkår for sikker og effektiv bruk av Thalidomide Pharmion, bestemt av EU-landene ved godkjenning av preparatet:](#)

Kontaktperson:

Even Sundal, spes. indremedisin
Seniorrådgiver / Avd. for legemiddelbruk
even.sundal@legemiddelverket.no