

**Legemiddelanmeldelse:****Revlimid® (lenalidomid) – behandling av myelomatose****Legemiddelverkets sammenfatning og vurdering:**

Lenalidomid ligner på talidomid og ble godkjent for andrelinjebehandling av beinmargskreft, dvs myelomatose/multippelt myelom i Norge i juni 2007 (1-3).

Godkjennelsen er basert på to studier (4-5) hvor kombinasjonen lenalidomid/deksametason ble sammenlignet med placebo(narremedisin)/deksametason. Behandling med førstnevnte kombinasjon medførte vesentlig lenger tid før forverring av sykdommen oppsto; gjennomsnittlig 48,1 uker mot 20,1 uker i den ene studien og 48,7 mot 20,1 uker i den andre (begge  $p < 0,001$ ). Verken tidligere behandling med talidomid (274 pasienter) eller bortezomib (54 pasienter), tidligere stamcelletransplantasjon, antall tidligere medisinske behandlinger, alder eller kjønn, påvirket resultatet.

Det foreligger dessverre ingen studier der lenalidomid er sammenlignet med talidomid eller bortezomib i behandling av myelomatose. Både rekkefølge og kombinasjon av disse nye preparatene diskuteres derfor i fagmiljøet. I de nordiske land er cellegift (melfalan) kombinert med prednison (et steroid) den vanligste behandlingen hos pasienter over 65 år og hos yngre som ikke er kandidater for høydoseterapi med autolog (egen) stamcellestøtte. Ved tilbakefall av sykdommen brukes vanligvis kombinasjonen talidomid/deksametason og ved neste tilbakefall enten bortezomib/deksametason eller lenalidomid/deksametason. Denne behandlingsrekkefølgen kan raskt endres når nye studieresultater foreligger. Både talidomid pluss melfalan/prednison (M/P) og bortezomib pluss M/P gir bedre resultater enn M/P alene (6-7), og en fase II studie har vist at det samme gjelder for lenalidomid pluss M/P (8). Studier som kombinerer lenalidomid og bortezomib samt deksametason (som lavdose) pågår.

Den vanligste bivirkningen med lenalidomid er benmargsdepresjon (nedsatt antall hvite blodlegemer og blodplater) og dermed økt infeksjonsfare. I slike tilfeller kan dosereduksjon og/eller behandling med bredspektrede antibiotika samt blodstimulerende tiltak (GSF) bli nødvendig. I forhold til talidomid og bortezomib er hyppighet/alvorlighetsgrad av de tre viktigste bivirkningene som følger:

	Benmargsdepresjon	Tromboser (blodpropp)	Nevropati (nervesmerter)
Lenalidomid	+++	++	+
Talidomid	+++	+(+)	++(+)
Bortezomib	+++	+	+++

For øvrige bivirkninger henvises til preparatomtalen (2, 3).

En studie hos aper har vist at lenalidomid er like fosterskadelig som talidomid. En omfattende risikohåndterings- og minimeringsplan for å unngå graviditet under behandling er utarbeidet og satt i verk.

**Særlig overvåking:**

Graviditeter hvor kvinnen eller partner har fått lenalidomidbehandling like før eller under graviditeten, må meldes til behandlende lege. Utfallet av graviditeten må rapporteres til RELIS. Både Revlimid og Thalidomide står på Legemiddelverkets [overvåkingsliste](#)

**Indikasjon:**

Revlimid i kombinasjon med deksametason er indisert for behandling av pasienter med myelomatose (MM) som har fått minst én tidligere behandling.

**Dosering:**

Behandling startes og overvåkes av lege som har erfaring med håndtering av myelomatose (MM). Anbefalt startdose er 25 mg, tatt til samme tid daglig på dag 1-21 av gjentatte 28 dagers

sykluser. Anbefalt dose deksametason er 40 mg peroralt én gang daglig på dagene 1-4, 9-12 og 17-20 av hver 28-dagers syklus de første 4 sykluser og deretter på dag 1-4 hver 28. dag.

Doseringen fortsettes eller modifiseres på grunnlag av kliniske resultater og laboratorieanalyser.

**Vær oppmerksom på** spesielle forholdsregler for kvinner i fertil alder og for mannlige pasienter som har seksuell omgang med fertile kvinner. For detaljer, se preparatomtalen (2, 3).

### Klinisk effekt:

To studier med identisk dobbeltblind, placebokontrollert design der lenalidomid/deksametason (L/D) ble sammenlignet med placebo/deksametason (P/D) ligger til grunn for godkjennelsen (3, 4). *Inklusjonskriteriene:* Pasienter over 18 år med tidligere eller nåværende MM i Durie-Salmon stadium II/III, og som enten hadde sykdomsprogresjon etter minst to sykluser antimyelom-behandling eller hadde residiv av sykdommen etter behandling. I tillegg måtte det foreligge M-paraprotein  $\geq 0,5$  g/dl i serum og Bence-Jones protein  $\geq 0,2$  g i døgnurin. Tidligere behandling med talidomid var tillatt, men pasienter med progresjon under høydose deksametasonbehandling ble ekskludert. Videre måtte det foreligge status 0-1-2 i ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsstatus. Serumtransaminaser måtte være under tre ganger øvre normalgrense, serumbilirubin under to ganger øvre normalgrense og serumkreatinin under 221  $\mu\text{mol/L}$ . I tillegg krevdes antall neutrofile blodceller  $>1000/\text{mm}^3$ , trombocytter  $>75\ 000/\text{mm}^3$  hos pasienter med  $<50\%$  plasmaceller i benmargen og  $>30\ 000/\text{mm}^3$  hos dem med  $>50\%$ .

**Tabell 1: Viktigste pasientkarakteristika ved inklusjon i de to studiene:**

Parameter	MM-009		MM-010	
	L/D	P/D	L/D	P/D
Gjennomsnittlig alder (min-max)	63,3 (36-86)	62,5 (37-85)	62,2 (33-84)	62,9 (40-82)
Menn/kvinner	60/40	60/40	60/40	60/40
Median år siden diagnose	3,1 (0,5-14,7)	3,1 (0-19,7)	3,4 (0,4-15,7)	4,0 (0,3-26,6)
<sup>1</sup> Durie-Salmon stadium				
I	3,4 %	5,0 %	6,2 %	4,6 %
II	31,6 %	31,2 %	28,2 %	32,6 %
III	64,4 %	65,9 %	65,3 %	62,9 %
<sup>1</sup> Ant. tidligere behandlinger				
1	38,4 %	38,1 %	31,8 %	32,6 %
$\geq 2$	61,6 %	61,9 %	68,2 %	67,4 %
med talidomid	41,8 %	45,5 %	30,1 %	38,3 %
bortezomib	10,7 %	11,4 %	4,5 %	4,0 %
stamcelletransplantasjon	61,7 %	61,4 %	55,1 %	54,3 %
<sup>1</sup> Lytiske benlesjoner: før inklusjon	68,4 %	75,6 %	77,3 %	80,0 %
ved inklusjon	31,1 %	24,4 %	22,7 %	20,0 %
<sup>1</sup> ECOG status				
1	41,8 %	48,3 %	44,3 %	37,1 %
2	46,9 %	47,2 %	40,9 %	45,1 %
<sup>1</sup> $\beta_2$ -mikroglobulin-kons				
$<2,5$ mg/L	29,4 %	29,0 %	29,0 %	27,4 %
$\geq 2,5$ mg/L	70,6 %	71,0 %	71,0 %	72,6 %

<sup>1</sup>Tabellen angir prosentandel pasienter for de ulike parametrene

Pasienter randomisert til behandling med lenalidomide (L) fikk 25 mg daglig på dagene 1-21 i hver 28-dagers syklus, og placebotabletter (P) dag 22-28. Deksametason (D) 40 mg ble dosert på dagene 1-4, 9-12 og 17-20 de tre første sykler og deretter bare på dagene 1-4 i begge grupper.

Primært endepunkt for begge studier var tid til progresjon, definert som a) absolutt økning av M-protein i serum med  $> 500$  mg/dl, eller b) absolutt økning i M-protein-utskillelse  $>200$  mg i døgnurin, eller c) nye eller økt størrelse av kjente benlesjoner, eller d) hyperkalsemi  $> 2,9$  mmol/L. En interimanalyse ble foretatt etter at stoppkriteriene var oppfylt. Tid til progresjon var da median 48,1 uker (L/D) vs 20,1 uker (L/P) i studie MM-009 respektive 48,7 vs 20,1 uker i MM-010 (begge  $p < 0,001$ ).

Komplett respons var definert som fravær av M-protein i serum og urin og  $<5\%$  plasmaceller i benmarg; partiell respons var  $>50\%$  reduksjon av M-protein i serum og  $>90\%$  i urin.

I studie *MM-009* ble komplett eller partiell respons registrert hos 108 pasienter (61 %) i L/D-gruppen og hos 35 pasienter (19,9 %) med deksametason alene ( $p < 0,001$ ); komplett respons i de to gruppene var 14,1 % vs 0,6 %. Tilsvarende tall for *MM-010* var 60,2 % vs 23,9 % og 15,9 % vs 3,4 % ( $p < 0,001$ ).

I studie *MM-009* var generell overlevelse signifikant ( $p < 0,001$ ) forskjellig mellom gruppene: ved interimanalysen var 37 pasienter (20,9 %) døde i L/D-gruppen vs 62 (35 %) som fikk P/D. Median overlevelse i førstnevnte gruppe var 29,6 måneder vs 20,6 i sistnevnte. I studie *MM-010* var 47 pasienter (26,7 %) vs 60 (34,3 %) døde i de to gruppene på analysetidspunktet; ingen signifikant forskjell i generell overlevelse.

Tidligere behandling med talidomid ( $n = 274$ ) eller bortezomib ( $n = 54$ ) hadde ingen innflytelse på resultatene. Analysen viste at L/D (i motsetning til P/D) også var virksomt hos pasienter som tidligere hadde fått progressiv sykdom under talidomidbehandling. Behandlingsresultatet var videre uavhengig av alder, kjønn, serum  $\beta$ -mikroglobulin, tidligere stamcelletransplantasjon og antall tidligere anti-MM behandlinger.

### Sikkerhet og bivirkninger:

Data er hentet fra de to hovedstudiene med til sammen 703 pasienter; 353 ble behandlet med L/D, hvorav 163 (46,3 %) i  $>52$  uker (gjennomsnitt 53,9 uker) og 350 med P/D, hvorav 55 (15,7 %) i  $>52$  uker (gjennomsnitt 29,7 uker).

”Fatigue” (ørkesløshet)/asteni var den hyppigst registrerte bivirkningen av lenalidomid: henholdsvis 45,6 % og 37,4 % i de to gruppene, men stort sett av mild (grad 1-2) karakter.

Alle typer bivirkninger var hyppigere med L/D, enn med P/D, men forskjellen var spesielt stor for neutropeni og trombocytopeni ( $p < 0,001$ ):

Bivirkning		L/D (n= 353)	P/D (n=350)
Neutropeni:	grad 1-4	152 (43,1 %)	23 (6,6 %)
	grad 3-4	125 (35,4 %)	12 (3,4 %)
Trombocytopeni:	grad 1-4	80 (22,7 %)	37 (10,6 %)
	grad 3-4	46 (13,0 %)	22 (6,3 %)

Begge tilstander var primære årsaker til dosereduksjon i L/D-gruppen og behandling med GSF ved grad 3-4. I studie *MM-009* ble grad 3-4 infeksjoner (oftest i luftveiene) registrert hos 21,5 % av pasientene i L/D-gruppen vs 12,0 % med P/D ( $p = 0,14$ ); ved samtidig grad 3-4 neutropeni fikk slike pasienter GSF kombinert med dosereduksjon eller seponering av lenalidomid.

Anemi, vektøkning, hypokaliemi, hypokalsemi, tremor, utslett og dyp venetrombose ble rapportert signifikant hyppigere med L/D enn med P/D.

Risikoen for dyp venetrombose var doseavhengig og forekom hos 9,1 % i L/D-gruppen vs 4,3 % i P/D-gruppen. Tilsvarende tall for lungeemboli var 4,0 % vs 0,9 %. Alle pasientene som fikk venetrombose hadde økende M-paraprotein ved inklusjon. Videre risikofaktorer for dyp venetrombose var tilleggsbehandling med erytropoietiner, tidligere trombose, høy alder og lavt antall plasmaceller.

Kardiale bivirkninger ble rapportert hos henholdsvis 18,1 % og 11,1 % i de to gruppene (atrieflimmer hos 4,2 % vs 1,1 %), men 56 av de 69 aktuelle pasientene hadde underliggende, kjent årsak, og mange brukte hjertemedisiner.

Forekomsten av perifer, sensorisk nevropati/parestesi var lav og sammenlignbar i de to behandlingsgruppene (ca 10 % for grad 1-2); bare to pasienter i L/D-gruppen hadde grad 3-4 og disse ble vurdert som behandlingsrelatert.

Ved denne interimanalysen var 107 pasienter (30,3 %) døde i L/D-gruppen vs 142 (40,5 %) med P/D. Hyppigste dødsårsak i begge grupper var sykdomsprogresjon (70/107 respektive 101/142).

Lenalidomid hadde ingen virkning på protrombintiden eller INR, og studiene viste heller ingen farmakodynamiske interaksjoner med warfarin; begge preparater kan derfor gis samtidig. Ingen klinisk relevante endringer ble registrert i øvrige laboratorieverdier inklusive thyreoideafunksjon.

En interimanalyse av en pågående *teratogenstudie* hos hunnaper har vist at lenalidomid har tilsvarende teratogen effekt som talidomid (9). En omfattende risikohåndterings- og minimeringsplan for å unngå graviditet under Revlimidbehandling er godkjent og implementert.

#### **Farmakodynamikk og farmakokinetikk:**

Lenalidomids virkemekanisme inkluderer antineoplastiske, antiangiogene, proerytropaetiske og immunomodulerende egenskaper. For videre detaljer, se preparatomtalen (2, 3).

Etter oral administrasjon absorberes lenalidomid raskt hos friske forsøkspersoner; maksimal plasmakonsentrasjon er etter 0,6-2,5 timer. Samtidig matinntak endrer ikke absorpsjonsgraden. AUC øker proporsjonalt med økte doser. 65-85% utskilles uendret via urin. Halveringstiden øker både ved økte doser og ved nedsatt nyrefunksjon. Gjentatt dosering kan forårsake betydelig akkumulasjon. Grad av proteinbinding er ca 23 %.

#### **Legemiddelfakta**

**ATC-kode:** L04 AX04

**Virkestoff:** lenalidomid

**Legemiddelformer og styrker:** harde kapsler 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg

**Legemiddelfirma:** Celgene Europe Ltd. (UK)

**Pris** (pakninger à 21 stk/ AUP): 5 mg kr. 56 033,00 10 mg kr.59 198,80; 15 mg kr. 62 255,30; 25 mg kr. 68 329,40 (se [prisdatabase](#) for alternative medikamenter)

**Utleveringsbestemmelse:** Det skal kun utleveres Revlimid (lenalidomid) tilstrekkelig for 1 måneds behandling per ekspedisjon. Resepter er kun gyldig i 7 dager etter utstedelse.

#### **Dokumentasjonsgrunnlag:**

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjeningsprosedyre (CP) i EU samt publiserte studier.

#### **Litteratur:**

1. [European Public Assessment Report](#) (EPAR) for Revlimid med [Scientific discussion](#)
2. Preparatomtale på [engelsk](#)
3. Søk i [database](#) for norsk preparatomtale (*For tiden ikke oppdatert*)
4. Weber DM et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133-42 (studie MM-009)
5. Dimopoulos M et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123-32 (studie MM-010)
6. Palumbo A et al. *Lancet* 2006; 367: 825-31
7. San Miguel JF et al. *N Engl J Med* 2008;359: 906-17
8. Palumbo A et al. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4459-65
9. [Informasjon om teratogent potensial av Revlimid](#)

#### **Kontaktperson:**

Even Sundal, spes. indremedisin  
Seniorrådgiver/Avd. for legemiddeløkonomi  
[even.sundal@legemiddelverket.no](mailto:even.sundal@legemiddelverket.no)