

## Leiðbeiningar um notkun á pómalídómíð (Imnovid<sup>®</sup>)

### Inngangur

Pómalídómíð hefur beina æxlisdrepandi verkun gegn mergæxli, ónæmismótandi verkun og hamlandi áhrif á stuðning uppistöðufrumna fyrir frumuvöxt mergæxlis. Nánar tiltekið hamlar pómalídómíð fjölgun og orsakar stýrðan frumudauða blóðmyndandi æxlisfrumna. Auk þess hamlar pómalídómíð fjölgun lenalídómíð-þolinnna frumulína mergæxlis og samverkar með dexametasóni í bæði lenalídómíð-næmum og lenalídómíð-þolnum frumulínum til að framkalla stýrðan frumudauða í æxlinu. Pómalídómíð styrkir frumumiðlað ónæmi með T-frumum og náttúrulegum drápsfrumum (NK) og hamlar framleiðslu á bólguvaldandi frumuboðefnum (t.d. TNF- $\alpha$  og IL-6) einkjörnunga. Pómalídómíð hindrar einnig æðamyndun með því að hamla flutningi og viðloðun innanþekjufrumna.

Verkun og öryggi pómalídómíðs samhliða dexametasóni var metin í III. stigs fjölsetra, slembiraðaðri, opinni rannsókn (CC-4047-MM-003), þar sem pómalídómíð ásamt lágum skammti af dexametasóni (Pom+LS-Dex) var borið saman við stóran skammt af dexametasóni eingöngu (HS-Dex) hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu þegar verið meðhöndlaðir vegna mergæxlis sem hafði tekið sig upp að nýju og svaraði ekki meðferð, og höfðu farið í a.m.k. tvær meðferðir, með bæði lenalídómíði og bortezómíbi, og sjúkdómurinn hafði versnað hjá í síðustu meðferð. Alls 455 sjúklingar voru skráðir í rannsóknina: 302 í Pom+LS-Dex hlutann og 153 í HS-Dex hlutann. Meðferðin hélt áfram þar til sjúkdómurinn versnaði hjá viðkomandi sjúklingi.

Meginendapunktur verkunar var lifun án sjúkdómsversnunar (e. progression-free survival eða PFS) samkvæmt viðmiðum IMWG (International Myeloma Working Group). Fyrir þýðið samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) var miðgildi PFS-tíma samkvæmt skoðun IRAC (Independent Review Adjudication Committee) á grundvelli IMWG-viðmiða 15,7 vikur (95% CI: 13,0, 20,1) í Pom+LS-Dex hluta rannsóknarinnar; áætluð 26 vikna tíðni lifunar án meintilvika (e. event-free survival eða EFS) var 35,99% ( $\pm$ 3,46%). Í HS-Dex hluta rannsóknarinnar var miðgildi PFS-tíma 8,0 vikur (95% CI: 7,0, 9,0); áætluð 26 vikna tíðni lifunar án meintilvika var 12,15% ( $\pm$ 3,63%). Lifun án versnunar var metin hjá ýmsum undirhópum sem skipta máli: út frá kyni, kynþætti, ECOG-færni, lagskiptingarþáttum (aldri, sjúkdómsþýði, fyrri meðferð við mergæxli [2, >2]), völdum breytum varðandi spár um batahorfur (magni beta-2 míkroglóbúlíns, magni albúmíns og skertri nýrnastarfsemi við upphaf rannsóknar og frumuferðafræðilegri áhættu) og útsetningu fyrir meðferð við mergæxli og hvort þeir höfðu svarað fyrri meðferð við mergæxli. Óháð því hvaða undirhópur var metinn var PFS almennt í samræmi við niðurstöður fyrir þýðið samkvæmt meðferðaráætlun hjá báðum meðferðarhópum.

## Ábendingar

Pómalídómíð ásamt dexametasóni er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með mergæxli (multiple myeloma) sem hefur tekið sig upp að nýju og svarar ekki meðferð, hjá þeim sem hafa þegar fengið að minnsta kosti tvær meðferðir, þ.m.t. bæði lenalídómíð og bortezómíb, og sjúkdómurinn ágerðist hjá í síðustu meðferð.

## Frábendingar

Þekkt ofnæmi fyrir lyfinu eða öðrum innihaldsefnum þess. Þungun. Konur í barneign, nema þegar farið er eftir öllum fyrirmælum varðandi skilyrði um getnaðarvarnir. Karlkynssjúklingar sem ekki geta eða vilja nota þær getnaðarvarnir sem krafist er.

## Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum hafa verið á blóð- og eitlakerfi, þ.m.t. blóðleysi (45,7%), daufkyrningafæð (45,3%) og blóðflagnafæð (27%); almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað, þ.m.t. þreyta (28,3%), sóthiti (21%) og útlímabjúgur (13%); og sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra, þ.m.t. lungnabólga (10,7%). Aukaverkanir sem fólu í sér úttaugakvilla voru skráðar hjá 12,3% sjúklinga og aukaverkanir sem fólu í sér bláæðasegarek (venous thromboembolism [VTE]) voru skráðar hjá 3,3% sjúklinga. Algengustu aukaverkanir á stigi 3 eða 4 voru í blóð- og eitlakerfi, þ.m.t. daufkyrningafæð (41,7%), blóðleysi (27%) og blóðflagnafæð (20,7%); og sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra, þ.m.t. lungnabólga (9%); og almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað, þ.m.t. þreyta (4,7%), sóthiti (3%) og útlímabjúgur (1,3%). Algengasta alvarlega aukaverkun sem greint var frá var lungnabólga (9,3%). Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem greint var frá voru daufkyrningafæð með hita (4%), daufkyrningafæð (2,0%), blóðflagnafæð (1,7%) og bláæðasegarek (1,7%).

Aukaverkanir höfðu tilhneigingu til að koma oftast fyrir í fyrstu tveimur meðferðarlotum með pómalídómíði.

## Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður upphafsskammtur af pómalídómíði er 4 mg einu sinni á dag til inntöku á dögum 1 til 21 í endurteknum 28 daga lotum. Ráðlagður skammtur af dexametasóni er 40 mg til inntöku einu sinni á dag á dögum 1, 8, 15 og 22 í hverri 28 daga meðferðarlotu.

Skömmtum er haldið óbreyttum eða þeim breytt samkvæmt klínísku mati og rannsóknarniðurstöðum.

Meðferð skal hætt ef sjúkdómurinn ágerist.

Ekki hefur farið fram rannsókn á þátttakendum með skerta nýrnastarfsemi í tengslum við pómalídómíð. Sjúklingar með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <45 ml/mín.) voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum.

Ekki hefur farið fram rannsókn á þátttakendum með skerta lifrarstarfsemi í tengslum við pómalídómíð. Sjúklingar með heildarmagn gallrauða í sermi  $>2,0$  mg/dl voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Hafa skal náíð eftirlit með aukaverkunum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skammtar skulu aðlagðir í tengslum við blóðsjúkdómafræðilegar aukaverkanir svo sem daufkyrningafæð og blóðflagnafæð.

### **Milliverkanir**

#### *Áhrif pómalídómíðs á önnur lyf*

Ekki er gert ráð fyrir því að pómalídómíð valdi klínískt mikilvægum lyfjamilliverkunum vegna hamlandi eða örvandi áhrifa á P450 ísóensím eða hamlandi áhrifa á ferjur þegar það er gefið samhliða hvarfefnum þessara ensíma eða ferja. Ekki hefur farið fram klínískt mat á líkum á slíkum milliverkunum, þ.m.t. hugsanlegum áhrifum pómalídómíðs á lyfjahvörf samsettra getnaðarvarnartafna til inntöku.

#### *Áhrif annarra lyfja á pómalídómíð*

Pómalídómíð umbrotnar að hluta til fyrir tilstilli CYP1A2 og CYP3A4/5. Það er einnig hvarfefni P-glykópróteina. Samtímis gjöf pómalídómíðs og hins sterka CYP3A4/5 og P-gp hemils ketókónazóls eða hins sterka CYP3A4/5-vaka karbamazepíns hafði engin klínísk mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir pómalídómíði. Samtímis gjöf hins sterka CYP1A2-hemils flúvoxamíns og pómalídómíðs ásamt ketókónazóli jók útsetningu fyrir pómalídómíði um 104% með 90% öryggisbili [88% til 122%] samanborið við pómalídómíð ásamt ketókónazóli. Séu sterkir hemlar á CYP1A2 (t.d. cíprófloxasín, enoxasín og flúvoxamín) gefnir ásamt pómalídómíði skal hafa náíð eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukaverkana.

### **Umsóknarferli**

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnismat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt til sex mánaða. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar sem árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans, til endanlegs úrskurðar.

### **Höfundur og ábyrgðarmaður**

Sigurður Yngvi Kristinsson, læknir.

Leiðbeiningarnar voru samdar í ágúst 2016 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrir ef ástæða þykir til.