



Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom/Multiples Myelom (APMM)
Ein Zusammenschluss deutschsprachiger Selbsthilfegruppen in
Belgien, Deutschland, Österreich, Schweiz
www.myelom.org

Aus Myeloma Beacon vom 5.2.2011

Kontroverse über Revlimid und Zweitmalignome weitet sich aus (Teil 1)

Vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock (APMM)

Mehrere Berichte von Investmentbanken, die in der ersten Februarwoche veröffentlicht wurden, haben die Sorge über eine potenzielle Verbindung zwischen Revlimid und Zweitmalignomen bei Myelompatienten erhöht. Diese Berichte haben Kapitalanleger in solchem Maße verunsichert, dass die Aktie von Celgene, dem Hersteller von Revlimid, seit Mitte letzter Woche um 9 Prozent gefallen ist.

Der Verdacht über einen Zusammenhang zwischen Revlimid (Lenalidomid) und sekundären Malignomen kam zum ersten Mal im Dezember während der Jahresversammlung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) auf. Auf diesem Treffen wurden Ergebnisse von drei Studien präsentiert, die eine langfristige Revlimid-Einnahme untersuchten. Alle drei Studien zeigten mehr Fälle von Zweitmalignomen in den Revlimid-Armen als in den Placebo-Armen.

Letzte Woche berichtete nun die Geschäftsleitung von Celgene auf einem Konferenzgespräch mit Wall-Street Analysten, dass die Firma seit Dezember mehrere detaillierte Analysen von Revlimid-Patientendaten durchgeführt hat. Alle Analysen zeigen, dass Patienten, die Revlimid nehmen, kein höheres Risiko haben, Zweitmalignome zu entwickeln.

Celgene gab während des Konferenzgesprächs jedoch auch bekannt, dass die Revlimid-Erhaltungstherapie in der französischen IFM 2005-02 Studie eingestellt werden könnte, um Forschern die Möglichkeit zu geben, Untergruppen der Studienteilnehmer zu analysieren und eine erneute Behandlung von rezidierten Patienten zu prüfen. Die IFM Studie ist eine der drei Studien, die die Sorge über eine potentielle Verbindung von Revlimid mit Zweitmalignomen auf der ASH-Sitzung im Dezember ausgelöst hatte.

Die Zusatzinformationen über die IFM Studie ließen diese Woche die Sturmglocken an der New Yorker Börse läuten. Diese neuen Informationen sind jedoch ebenso wichtig für Myelompatienten wie für Ärzte, die das multiple Myelom behandeln.

Am Mittwoch beschrieb ein Bericht von Merrill Lynch die Informationen, die die Investmentbank von "einem führenden Wissenschaftler innerhalb der IFM Gruppe" erhalten hat. Der Bericht sagte, dass von den 20 Zweitmalignomen, die bei Patienten im Revlimid Erhaltungsbereich der IFM-Studie aufgetreten waren, fünf von einem in dieser Krankheitskonstellation selten beobachteten Typ waren (nämlich 3 Hodgkin-Lymphome / 2 akute Lymphozytenleukämien) und alle fünf innerhalb von 24 Monaten nach der Behandlung mit Revlimid auftraten.

Der Wissenschaftler erzählte Merrill Lynch auch, dass die IFM entschieden hat, die Revlimid-Therapie in dieser Studie zu stoppen, weil die Gruppe glaubt, dass "die seltenen Malignome mit der Revlimidgabe verbunden sind, und dass es angebracht ist, die Therapie für die

restlichen Patienten in der Studie einzustellen", da alle schon mindestens zwei Jahre die Revlimid-Therapie erhalten haben.

Viele der im Merrill Lynch-Bericht angeführten Argumente wurden durch Informationen aus einem Bericht von Geoffrey Porges von Bernstein Research (eine amerikanische Firma, die Analysen für die Wall Street durchführt) erweitert und ergänzt, der am Donnerstag veröffentlicht wurde.

Nach Interviews mit IFM-Forschern bestätigte Porges, dass sich die Gruppe dafür entschieden hat, die Revlimid-Therapie in der Studie einzustellen. "Die IFM glaubt, dass [das Risiko von Zweitmalignomen] mit der verlängerten Einnahme von Revlimid ansteigt und hat deshalb alle an der Studie teilnehmenden Ärzte angewiesen, die Gabe von Revlimid bei Patienten, die noch Revlimid bekommen, einzustellen."

Porges ergänzte "Die weitere Analyse der IFM-Studie weist darauf hin, dass die Rate [der Zweit-] Malignome in den ersten 24 Monaten [der Revlimid] Behandlung der im Kontrollarm ähnlich war und nur am Ende der Studie anfang, sich disproportional zu vergrößern." Diese Schlüsse wurden von IFM-Forschern nach einer gründlichen Anschlussanalyse mit den Ärzten gezogen, die Patienten im Kontrollarm der Studie behandelten. Die Anschlussanalyse wurde durchgeführt, um sicherzustellen, dass die IFM vollständige Informationen über das Vorkommen von Zweitmalignomen in beiden Armen, d.h. sowohl im Revlimid als auch im Kontrollarm, der Studie hatte.

In der IFM-Studie waren 307 Patienten im Revlimid-Erhaltungsarm, und 20 dieser Patienten entwickelten Zweitmalignome. Der Kontroll- (Placebo) Arm umfasste ebenfalls 307 Patienten, aber nur drei Patienten in diesem Arm entwickelten Zweitmalignome.

Porges von Bernstein Research schrieb, dass die IFM-Forscher der Meinung seien, dass, basierend auf ihren Daten, der progressionsfreie Überlebensvorteil unter Revlimid "in den ersten 18-24 Monate zu liegen scheint. Der zusätzliche Vorteil danach ist durch das erhöhte Risiko von sekundären Malignomen nicht zu rechtfertigen."

Zusätzlich zur IFM-Studie wurden auf dem ASH-Treffen Daten von zwei weiteren Studien präsentiert, die eine Verbindung zwischen Revlimid und dem Auftreten von Zweitmalignomen andeuten: die in den USA stattfindende CALGB-Studie und die internationale MM 015-Studie.

Es ist noch nicht klar, ob die Forscher dieser beiden anderen Studien dem IFM-Beispiel folgen und die Revlimid-Therapie ihrer Patienten einstellen werden. Einige Investmentbank-Analysten glauben, dass das geschehen könnte. Vertreter von Celgene sagten jedoch Myeloma Beacon in einem Telefongespräch am Freitag, dem 4.2., dass sie keine Anhaltspunkte dafür haben, dass dies tatsächlich geschehen würde.

Ein Analyst von Wall Street schrieb Myeloma Beacon, dass es "eine klare Trennung zwischen den französischen und anderen Wissenschaftlern gibt. IFM denkt, dass [das Risiko von Zweitmalignomen] echt und bedeutend ist und eine Begrenzung der Revlimid-Behandlungsdauer rechtfertigt; amerikanische und andere Wissenschaftler sind der Meinung, dass dies[es Risiko] gering und unklar ist und eine Begrenzung der Behandlungsdauer nicht rechtfertigt." Der Analyst fuhr fort, "beide Lager sind der Meinung, dass eine gewisse Dauer der Erhaltungstherapie notwendig ist, es ist nur die Frage wie lange."

Der letzte Punkt wird durch eine wichtige Aussage im Bericht von Bernstein unterstrichen: Trotz des Vorkommens der Zweitmalignome im Revlimid-Arm der IFM-Studie, ist die IFM der

Meinung, "dass der Vorteil der sofort anschließenden Revlimid-Erhaltungstherapie überwältigend ist."

Eine ähnliche Position wurde von Dr. Paul Richardson vom Dana Farber Cancer Institut in Boston in einer E-Mail an Myeloma Beacon über die Revlimid-Kontroverse geäußert. Auf die Frage, ob die neuesten Entwicklungen seine Ansichten über die langfristige Revlimid-Therapie geändert hätten, sagte Dr. Richardson, "Nein. Die Gefahr scheint klein zu sein, und der Vorteil von Revlimid ist groß."

Dr. Richardson macht sich jedoch Gedanken, ob es negative Wechselwirkungen zwischen Revlimid und anderen Medikamenten geben könnte, die Myelompatienten häufig vor einer Stammzelltransplantation bekommen. Die mit einer Transplantation verbundenen Behandlungen könnten die DNA in den Zellen der Patienten beschädigen. Diese Wirkung kann allein nicht ausreichend sein, um sekundäre Malignome zu verursachen. Revlimid könnte nun mit der vorgeschädigten DNA interagieren und in einer kleinen Anzahl von Patienten dazu führen, dass sich die Zweitmalignome entwickeln.

Celgene Vertreter berichteten Myeloma Beacon am Freitag, dass detaillierte Analysen der CALGB-, IFM- und MM 015-Studiendaten in den kommenden Monaten abgeschlossen werden und die Ergebnisse dieser Analysen auf wichtigen Myelom-Treffen im Mai und Juni d. J. präsentiert werden.

Eine andere laufende Studie (MM 020) wird ebenfalls dazu beitragen, die optimale Dauer der Revlimid-Therapie zu bestimmen. In dieser Studie werden Revlimid plus Dexamethason bis zur Krankheitsprogression, Revlimid plus Dexamethason in 18 vierwöchigen Zyklen und eine Kombinationstherapie mit Melphalan (Alkeran), Prednison und Thalidomid verglichen. Ergebnisse werden gegen Ende 2012 erwartet.

© [Light Knowledge Resources](#)

Englisches Original: [Revlimid Cancer Controversy Flares](#)

Aus Myeloma Beacon vom 9.2.2011

Meinungsverschiedenheiten scheinen sich bezüglich der Revlimid-Erhaltungstherapie zu entwickeln (Teil 2)

vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock (APMM)

Meinungsverschiedenheiten scheinen sich zwischen Myelom-Forschern bezüglich einer möglichen Verbindung zwischen dem langfristigen Revlimid-Gebrauch und dem Auftreten von sekundären Malignomen zu entwickeln.

Viele Forscher sind der Meinung, dass die gegenwärtige Kontroverse keine Änderung in der Anwendung von Revlimid (Lenalidomid) in der Myelomtherapie rechtfertigt. Andere Forscher glauben jedoch, dass die Kontroverse wichtige Fragen aufwirft, die den vorsichtigeren Einsatz des Medikamentes rechtfertigen.

Sorgen über eine potentielle Verbindung von Revlimid mit sekundären Malignomen tauchten zuerst auf der Jahresversammlung der American Society of Hematology (ASH) im Dezember auf. Auf diesem Treffen wurden Ergebnisse von drei Studien, der CALGB 100104-Studie, der

IFM 2005-02-Studie und der MM 015-Studie präsentiert, die höhere Raten von Zweitmalignomen in den Studienarmen mit der langfristigen Revlimid-Therapie zeigten als in den anderen Armen.

Diese Sorgen wurden letzte Woche verstärkt, als berichtet wurde, dass sich die Studienleiter der IFM-Studie entschieden haben, die Revlimid-Therapie in dieser Studie zu stoppen (siehe ähnliche Nachrichten von Myeloma Beacon).

Seitdem weisen die Aussagen von führenden Wissenschaftlern, einschließlich denjenigen, die an den drei langfristigen Revlimid Therapie-Studien beteiligt sind, darauf hin, dass die Myelom-Forschungsgemeinschaft sich in zwei Lager teilt.

In dem einen Lager sind diejenigen Forscher vertreten, die glauben, dass die Studienergebnisse weitere Untersuchungen erfordern, und der Meinung sind, dass die Ergebnisse eine unmittelbare Änderung im Gebrauch von Revlimid in der Myelom-Therapie nicht rechtfertigen.

Vertreter dieser Auffassung schließen zum Beispiel die Wissenschaftler ein, die die CALGB 100104-Studie leiten. Der Studienleiter, Dr. Philip McCarthy vom Roswell Park-Krebs-Institut gab letzte Woche bekannt, dass es zurzeit keine Pläne gibt, die Revlimid-Dosierung in der Revlimid- Erhaltungsstudie der kooperativen Gruppe zu verändern (siehe ähnliche Nachrichten von Myeloma Beacon).

In seiner Erklärung gegenüber Myeloma Beacon über die Entscheidung der Gruppe, die Revlimid-Dosierung unverändert fortzusetzen, sagte Dr. McCarthy, dass "es nicht genug Daten gibt, um eindeutig zu sagen zu können, dass [Revlimid] mit einer unzumutbaren Zunahme von soliden Tumoren oder hämatologischen Krebserkrankungen verbunden ist."

Dr. Bijay Nair von der Universität Arkansas für Medizinische Wissenschaften sagte heute ebenso gegenüber Myeloma Beacon, dass er seine Ansichten bezüglich der langfristigen Revlimid Therapie nicht geändert hat. "Wir setzen die Verwendung von Revlimid für die Erhaltungstherapie fort", sagte Dr. Nair, "weil der Vorteil von Revlimid überwiegt. Die Verringerung der Gefahr eines Myelomrezidivs scheint die kleinere Gefahr gegenüber dem Auftreten eines sekundären Malignoms zu sein."

Die Anmerkungen von Dr. Nair spiegeln die eines führenden Myelomexperten wider, der gestern von Analysten der Citigroup Capital Markets interviewt wurde. In einem Bericht, der dieses Interview zusammenfasst, schrieb Citigroup:

"Auf Grundlage der verfügbaren Daten von den IFM-, CALGB-, und MM 015-Studien glaubt unser [Meinungsführer], dass die sekundären Malignitätsraten innerhalb von historischen, bisher bekannten Raten lagen. Er weist jedoch darauf hin, dass mehr Daten in einer größeren Patientengruppe erforderlich seien, um ein abschließendes Urteil zu fällen. Er erwähnte auch, dass es zurzeit keine Unterschiede bzgl. der sekundären Malignome in den Studien gibt, die Revlimid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason prüfen. So könnten die in den vorliegenden Phase 3-Studien beobachteten Unterschiede an Melphalan [Alderan] liegen. Melphalan ist ein Medikament, das bekannt dafür ist, neue Malignome zu verursachen, und es wurde in Kombination mit Revlimid in diesen Studien verwendet."

Der Citigroup-Bericht sagte auch, dass dieser Meinungsführer glaubt, dass die kürzlich getroffene IFM-Entscheidung, die Revlimid-Therapie in der Revlimid Erhaltungsstudie zu stoppen, "konservativ war" und "auf eine genauere Untersuchung der Medikamentensicherheit in Frankreich zurückzuführen sein kann, die durch das Diabetesmedikament Mediator verursacht wurde, da es intensiv als off-Label Medikament zur Gewichtsabnahme eingesetzt und mit Herztoxizität und Todesfällen in Zusammenhang gebracht wurde. Diese

Kontroverse wurde Mitte Januar als Hauptthema in der französischen Zeitung Le Figaro präsentiert.“

Im anderen Lager von Myelom-Forschern sind diejenigen vertreten, die der Meinung sind, dass die neuen Studiendaten genauer untersucht werden sollten, aber die auch glauben, dass die Daten Tendenzen offenbaren, die es vorläufig rechtfertigen, Revlimid sehr vorsichtig in der langfristigen Therapie einzusetzen. Die „Vorsicht ist angebracht“ Maxime im Umgang mit der Revlimid-Therapie ist besonders berechtigt bei Patienten, die Stammzelltransplantationen erhalten haben, glauben diese Forscher.

Die Studienleiter der IFM-Studie scheinen in dieses zweite Lager von Myelomforschern zu fallen. Berichte, die auf Interviews mit den IFM-Forschern basieren, zeigen, dass die Entscheidung, Revlimid zu stoppen durch die Sorge gesteuert wurde, dass Revlimid das Vorkommen der Zweitmalignome bei den Patienten merklich vergrößern kann, die das Medikament länger als zwei Jahre eingenommen haben.

Da die IFM-Forscher Berichten zufolge auch der Meinung sind, dass der Hauptwirkung von Revlimid in den ersten 12 bis 24 Monaten der Behandlung liegt, fanden sie es nicht angemessen, Revlimidbehandlung fortzusetzen, da alle Patienten im Revlimid-Arm ihrer Studie seit mindestens zwei Jahren behandelt worden waren.

Ein anderer Myelom Meinungsführer hat Myeloma Beacon gesagt, dass er auch glaubt, dass Vorsicht bezüglich der langfristigen Revlimid Therapie angebracht ist. Anfang der Woche erzählte Dr. S. Vincent Rajkumar von der Mayo Klinik Myeloma Beacon:

“Vor der Entdeckung der Zweitmalignome sagte ich, dass die Posttransplantations-erhaltungstherapie mit Lenalidomid [Revlimid] von unbewiesenem Wert war, da kein Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden konnte. Die Entdeckung der Zweitmalignome bestätigt meine Position, dass das progressionsfreie Überleben kein guter Endpunkt für Erhaltungsstudien ist. Ich kann die Routine-Lenalidomid Erhaltung im Anschluss an die Stammzelltransplantation in der klinischen Praxis nicht empfehlen.“

Die Aussage von Dr. Rajkumar unterstreicht eine Schlüsselsorge unter den Forschern im zweiten, „Vorsicht-ist-angesagt“-Lager von Myelom-Forschern. Diese Forscher stellen die Nutzung von Revlimid als langfristige Therapie nicht infrage. Tatsächlich betonen viele der Forscher in diesem Lager den bedeutenden Vorteil von Revlimid in der Myelom-Therapie.

Die größte Sorge besteht jedoch darin, wie lange, bzw. ob eine langfristige Revlimid-Therapie als Erhaltungstherapie bei Patienten, die eine Stammzelltransplantationen hinter sich haben, überhaupt eingesetzt werden sollte. Für Patienten, die *keine* Stammzelltransplantation erhalten haben, besteht diese Sorge an diesem Punkt für die Revlimid-Langzeittherapie nicht.

Die IFM-Forscher scheinen zu glauben, dass die Gefahren der Revlimid-Therapie die Vorteile in Posttransplantationspatienten überwiegen, sobald sie Revlimid für 12 bis 24 Monate erhalten haben. Andere Forscher, wie Dr. Rajkumar von der Mayo Klinik, glauben, dass es nicht gerechtfertigt ist, Revlimid als routinemäßige Erhaltungstherapie bei Posttransplantationspatienten außerhalb von klinischen Studien zu geben.

Es ist an diesem Punkt nicht klar, wie groß die beiden Lager von Myelom-Forschern sind. Qualitativ scheint es im Moment mehr Aussagen von Mitgliedern aus dem „Kein Grund zur Beunruhigung“-Lager zu geben.

Ein deutliches Zeichen dafür, dass die zwei Lager existieren, und dass keines der Lager deutlich grösser ist als das andere, könnte etwas sein, was bisher noch nicht geschehen ist.

Anfang dieser Woche erfuhr Myeloma Beacon aus mehreren Quellen, dass am Montag eine Konsenserklärung der Internationalen Myeloma Arbeitsgruppe bezüglich der Revlimid-Zweitmalignom-Kontroverse veröffentlicht werden könnte.

Bis jetzt ist noch kein solches Konsenspapier erschienen.

© [Light Knowledge Resources](#)

Englisches Original: [Split May Be Emerging Regarding Long-Term Revlimid Use](#)

Aus Myeloma Beacon vom 15.2.2011

Myelom Arbeitsgruppe verschiebt Aussage über potentielle Verbindung von Revlimid zu Zweitmalignomen (Teil 3)

Vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock (APMM)

Nach einer Woche Diskussionen über die potenzielle Verbindung zwischen der Revlimid-Erhaltungstherapie und Zweitmalignomen haben die Mitglieder der Internationalen Myelom Arbeitsgruppe entschieden, dass mehr Informationen erforderlich sind, bevor sie eine Konsensempfehlung herausgeben können.

Einige Myelom-Experten haben sich unterschiedlich dazu geäußert, ob die potenzielle Verbindung zu den Zweitmalignomen den Gebrauch von Revlimid (Lenalidomid) als eine Myelom-Therapie einschränken sollte (siehe ähnliche Nachrichten von Myeloma Beacon). Die Entscheidung von der Internationalen Myelom Arbeitsgruppe (IMWG) weist darauf hin, dass kein Konsens bezüglich der Kontroverse besteht.

Die Hauptsorge besteht über den Einsatz von Revlimid als Erhaltungstherapie nach der Stammzelltransplantation oder als Dauertherapie in der Kombination mit Melphalan (Alkeran) bei Patienten, die für die Transplantation nicht geeignet sind. Es liegen derzeit keine Daten vor, die eine Verbindung zwischen Revlimid und Zweitmalignomen zeigen, wenn Revlimid vor der Stammzelltransplantation oder bei refraktären oder rezidierten Patienten verwendet wird.

Die IMWG, eine Gruppe von 145 führenden Myelom-Experten aus aller Welt, hatte geplant, Anfang letzter Woche eine Konsensempfehlung bezüglich der möglichen Verbindung zwischen Revlimid und Zweitmalignomen herauszugeben. Eine Untergruppe der IMWG diskutierte das Thema und hielt Online-Diskussionen im Laufe der Woche.

Am Sonntag gab die International Myeloma Foundation (IMF) jedoch bekannt, dass sich die IMWG entschied, ihre Konsensempfehlung zu verschieben. "Obwohl es einen starken Wunsch gab, Empfehlungen zu geben, wurde entschieden, dass zunächst mehr Informationen erforderlich sind."

Die komplette IMWG wird sich nach dem Internationalen Myeloma Workshop im Mai treffen, wo mehr Daten von laufenden Revlimid-Erhaltungsstudien präsentiert werden. Zusätzliche Daten werden auch auf der Jahresversammlung der amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie im Juni präsentiert.

Die IMF schrieb auch, "Die IMWG hat eine Sonderkommission gegründet, um Patienten zu studieren, die die Zweitmalignome entwickeln, und wird spezifische Krebse sorgfältig nachprüfen, wenn sie vorkommen. Außerdem werden molekulare und andere biologische Tests durchgeführt."

Bis weitere Informationen verfügbar sind, empfiehlt die IMF, dass Myelompatienten das Thema mit ihren Ärzten besprechen.

Weitere Informationen können auf der Website der [IMF](#) gefunden werden.

© [Light Knowledge Resources](#)

Englisches Original: [Myeloma Working Group Postpones Statement On Revlimid's Potential Link To Second Cancers](#)