

Sicherheitsbedenken erzwingen die Rücknahme des Zulassungsantrags für eine breitere Revlimid-Anwendung in Europa

Aus Myeloma Beacon vom 21. Juni

vom Myeloma Beacon Team, übersetzt von Sabine Schock

Das pharmazeutische Unternehmen Celgene, das Revlimid in den Vereinigten Staaten und international vermarktet, hat am 21. Juni bekanntgegeben, dass es den Zulassungsantrag für Revlimid als Initialtherapie für neu diagnostizierte Myelompatienten und als Erhaltungstherapie in Europa zurückgezogen hat.

Das Unternehmen verschiebt auch einen ähnlichen Antrag, den es eigentlich in 2012 bei der amerikanischen Bundesbehörde zur Überwachung von Nahrungs- und Arzneimitteln (FDA) einreichen wollte, auf das nächste Jahr,

Der europäische Zulassungsantrag wurde aufgrund von Bedenken, die die europäischen Behörden bezüglich der Verbindung zwischen Revlimid (Lenalidomid) und Zweitmaligomen zum Ausdruck gebracht haben, zurückgezogen.

Celgene's Ankündigung war eine Überraschung für viele Beobachter, so dass der Börsenkurs der Firma mehr als 11 Prozent abstürzte.

Die Ankündigung bedeutet, dass in Europa kurzfristig der Einsatz von Revlimid bei neu diagnostierten Patienten deutlich geringer als erwartet ausfallen wird. Sie zeigt auch, dass die Bedenken über die mit der Revlimid-Erhaltungstherapie verbundenen Risiken andauern.

Sowohl in Europa als auch in den Vereinigten Staaten ist die einzige offiziell genehmigte Anwendung von Revlimid die Myelombehandlung für Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

In den Vereinigten Staaten kann das Medikament jedoch "off label" zur Behandlung neu diagnostizierter Myelompatienten verwendet werden, und das ist sehr häufig der Fall. Eine kürzlich durchgeführte Myeloma Beacon Leser-Umfrage - die Mehrheit der Leser lebt in den Vereinigten Staaten - zeigte, dass 45 Prozent Revlimid als eine ihrer initialen Myelomtherapien erhalten haben.

Beschränkungen des off-label-Gebrauches von Medikamenten in Europa bedeuten jedoch, dass neu diagnostizierte europäische Myelompatienten viel seltener mit Revlimid behandelt werden.

Revlimid ist auch noch nicht als Erhaltungstherapie zugelassen. Dennoch hat der Einsatz als Erhaltungstherapie in den Vereinigten Staaten zugenommen, da erste Resultate aus drei klinischen Studien zeigen, dass eine solche Behandlung die Zeit bis zu einem Rezidiv fast verdoppelt. Eine der drei Studien hat auch einen Gesamtüberlebensvorteil der Revlimid-Erhaltungstherapie gezeigt (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon).

Die Daten von diesen drei Studien - bekannt als die MM 015, IFM, und CALGB-Studien - sind die Grundlage für den europäischen Antrag für den ausgeweiteten Gebrauch von Revlimid.

Diese drei Studien haben ebenfalls gezeigt, dass die Revlimid Erhaltungstherapie - entweder nach Stammzelltransplantation, oder nach initialer Melphalan-Prednison-Revlimid Therapie - die Gefahr eines Zweitmalignoms vergrößert.

Sowohl amerikanische als auch europäische Behörden haben Sicherheitsbewertungen von Revlimid während des letzten Jahres durchgeführt, die sich auf die Verbindung des Medikamentes zu Zweitmalignomen konzentrieren. Keine Bewertung führte zu irgendwelchen Einschränkungen des Einsatzes von Revlimid. Beide Bewertungen führten jedoch zu zusätzlichen Warnungen, die in den Vereinigten Staaten und in Europa in die offiziellen Arzneimittelinformationen von Revlimid aufgenommen wurden (siehe verwandte Nachrichten über die amerikanischen und europäischen Untersuchungen).

Am Ende der Sicherheitsbewertungen von Revlimid gab die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bekannt, dass sie "bestätigt, dass das Risiko-Nutzen Gleichgewicht für Revlimid (Lenalidomid) positiv innerhalb der genehmigten Patientengruppe bleibt" und sie bemerkte, dass "die Vorteile von Revlimid, besonders für das verbesserte Überleben, weiterhin die Gefahren überwiegen."

Die neue Ankündigung von Celgene macht jedoch deutlich, dass der Textteil "innerhalb der genehmigten Patientengruppe" der Schlüsselteil der obengenannten EMA-Stellungnahme ist.

Obwohl die EMA mit dem Nutzen-Risiko-Profil von Revlimid zurechtkommt, wenn das Medikament bei Myelompatienten eingesetzt wird, die eine vorherige Therapie erhalten haben, ist die Agentur anscheinend weniger vom Nutzen-Risiko-Profil überzeugt, wenn das Medikament als Erhaltungstherapie oder zur Behandlung neu diagnostizierter Patienten eingesetzt wird.

Celgene gab am 21. Juni eine kurze Pressemitteilung heraus mit der Entscheidung, den europäischen Antrag auf Zulassung von Revlimid zurückzuziehen. Die Pressemitteilung enthielt auch ein Update über Pomalidomids Zulassungsstatus in den Vereinigten Staaten und Europa (siehe verwandte Nachrichten von Myeloma Beacon).

Am selben Tag hielt Celgene eine Pressekonferenz, um weitere Auskunft über die neuen Entwicklungen zu geben und Fragen zu beantworten.

In einer vorbereiteten Erklärung zu Beginn der Pressekonferenz sagte Celgene Geschäftsführer Robert Hugin, "als Antwort auf das Bedürfnis nach mehr Anschluss-Daten aus den MM 015, IFM und CALGB Studien, die es den [europäischen Behörden] ermöglichen, zu einem klareren Bild über das Nutzen-Risiko-Profil zu gelangen, haben wir entschieden, den Antrag auf Zulassung für Revlimid in der Anwendung bei neu diagnostiziertem Myelom zurückzuziehen."

Herr Hugin fügte hinzu, dass Celgene trotz der Rücknahme des europäischen Antrags Anträge für Revlimid bei neu diagnostiziertem multiplem Myelom in der Schweiz, Australien und den anderen Kernmärkten stellen wird.

Für weitere Informationen über die Revlimid-Sicherheitskontroverse, siehe bitte verwandte Myeloma Beacon Artikel zum Thema sowie den gesamten Text (unten) der Stellungnahme von Herrn Hugin über die Rücknahme des europäischen Zulassungsantrags von Revlimid.

Auszug aus der Stellungnahme von Robert Hugin, Geschäftsführer, Celgene Corporation

(gemacht während der Pressekonferenz am 21. Juni 2012)

Als Antwort auf das Bedürfnis nach mehr Anschluss-Daten aus den MM 015, IFM und CALGB Studien, die es CHMP [Komitee für Medizinische Produkte für den Menschlichen Gebrauch] ermöglichen, zu einem klaren Schluss über das Nutzen-Risiko-Profil von Revlimid zu gelangen, haben wir den Antrag auf Zulassung für Revlimid bei neu diagnostiziertem multiplen Myelom zurückgezogen. Es ist unsere Absicht, den Antrag zum frühestmöglichen Zeitpunkt wieder vorzulegen.

Bei der Beantwortung einer spezifischen Reihe von Fragen und der Diskussion über den Fortschritt des Antrags mit unseren CHMP Gutachtern, machten die 180-Tage Fragen deutlich, dass die Nachbeobachtungszeit der Studien in Bezug auf den potenziellen Einfluss der Zweitmalignome auf die gegenwärtigen Überlebenstrends zu einer grundsätzlichen Frage geworden waren.

Auf Grundlage dieser Fragen erforschten wir viele Ansätze, um das positive Nutzen-Risiko-Profil für Revlimid für alle Patientengruppen genauer zu definieren.

Unsere Antworten schlossen Analysen ein, die die Induktionstherapie von der Erhaltungstherapie trennten und die potenzielle Genehmigung auf eine Teilmenge von Patienten beschränkten, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen.

Obwohl Einigkeit über die klinischen Vorteile besteht, die durch die Studien in unserem Antrag belegt sind, zeigten die Diskussionen während und nach unserer mündlichen Erklärung das Bedürfnis nach einer zusätzlichen Nachbeobachtungszeit, um sicherzustellen, dass das gegenwärtige Nutzen-Risiko-Profil nicht durch das Auftreten von Zweitmalignomen negativ beeinflusst wird.

Wir fahren mit Anträgen für Revlimid für das neu diagnostizierte multiple Myelom in der Schweiz, Australien und den anderen Kernmärkten fort.

In den Vereinigten Staaten bewerten wir zurzeit die Zeitvorgaben und den Umfang unseres Antrages für Revlimid für neu diagnostizierte Patienten bei der FDA und gehen derzeit davon aus, einen Antrag 2013 einzureichen.

Wir sind über diese Verzögerung enttäuscht, aber sind von der Kraft und Wichtigkeit der Daten aus diesen drei Studien überzeugt, was durch die kürzliche Veröffentlichung im New England Journal of Medicine unterstrichen wurde.

Diese Studien sind neben sieben abgeschlossenen Phase 3-Studien klinischer Beweis dafür, dass Revlimid einen positiven Nutzen für Patienten mit multiplen Myelom hat. Außerdem gibt es etwa 15 laufende Phase 3-Studien, die Revlimid in Kombination mit jedem in der Entwicklung befindlichen Medikament für das Myelom untersuchen.

Es ist unser Ziel, Myelompatienten in der ganzen Welt Zugang zu Revlimid zu ermöglichen.