

Zulassung für Lenalidomid als Monotherapie bei neu diagnostiziertem multiplen Myelom nach ASCT

Die Europäische Kommission hat Lenalidomid (Revlimid®) als Monotherapie für die Erhaltungstherapie erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom (MM), die eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten haben, zugelassen. Lenalidomid ist die erste und einzige zugelassene Substanz für die Erhaltungstherapie, die für diese Patienten zur Verfügung steht.

Die Zulassung von Lenalidomid wurde aktualisiert, um diese neue Indikation einzuschließen. Damit werden die bestehenden Indikationen von Lenalidomid erweitert:

- Zur Behandlung von erwachsenen **Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom, die nicht transplantierbar sind.**
- In **Kombination mit Dexamethason** zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die **mindestens eine vorausgegangene Therapie** erhalten haben.

Das multiple Myelom ist eine unheilbare und lebensbedrohliche Blutkrebserkrankung, bei der es zur Proliferation von Tumorzellen und einer Unterdrückung des Immunsystems kommt (1). Es handelt sich um eine seltene, aber tödliche Erkrankung: Das multiple Myelom ist in Europa bei 39.000 Menschen diagnostiziert und führt jedes Jahr bei rund 24.000 Menschen zum Tod (2). Das mediane Alter der Patienten bei Diagnosestellung beträgt in Europa zwischen 65 und 70 Jahre (3). Patienten, die körperlich fit und in einer guten klinischen Verfassung sind, kommen normalerweise für eine ASCT in Betracht (3).

Die wichtigsten Behandlungsziele für Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine Transplantation infrage kommen, sind das Erreichen und Erhalten eines tiefen Ansprechens auf die Therapie und letztlich eine Verzögerung der Krankheitsprogression (4,5). Diese Patienten erhalten üblicherweise eine Induktionstherapie und eine hochdosierte Chemotherapie mit Melphalan, gefolgt von einer ASCT. Dieser Behandlungsansatz ist seit mehr als 20 Jahren etablierter Therapiestandard (6). Bei mehr als der Hälfte der Patienten kommt es jedoch zwei bis drei Jahre nach ASCT zu einem Rückfall (7,8). Somit stellt die Zulassung einer Erhaltungstherapie nach ASCT, die das Fortschreiten der Erkrankung verzögern kann, einen wichtigen Fortschritt für diese Patienten dar.

„Nach ASCT wird die Erkrankung bei den meisten Patienten zurückkehren oder fortschreiten. Wir sind nun in der Lage, die Immunfunktion zu verbessern und die Krankheitsprogression zu verzögern, indem wir residuelle maligne Zellen kontrollieren und das Tumorwachstum verlangsamen. Revlimid® konnte im Rahmen klinischer Studien das progressionsfreie Überleben nach ASCT verlängern. Dass wir jetzt über eine zugelassene Therapie für diese sehr relevante Behandlungssituation verfügen, bedeutet, dass wir nun die Möglichkeit haben, das Fortschreiten der Erkrankung durch das Aufrechterhalten des Ansprechens zu verzögern“, erläuterte Prof. Michel Attal, Direktor des Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole und des Institut Claudius Regaud, Frankreich.

Die **Entscheidung der Europäischen Kommission**, Lenalidomid als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms nach ASCT zuzulassen, **basierte auf den Ergebnissen von zwei Studien** von Kooperationsgruppen: CALGB 1001049 und IFM 2005-02.10

- CALGB 100104: Bei dieser Studie handelte es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Insgesamt wurden 460 Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom randomisiert, bei denen zuvor eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt worden war. Anschließend erhielten sie als Erhaltungstherapie kontinuierlich entweder täglich Lenalidomid oder Placebo bis zum Auftreten eines Rezidivs oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen.
- IFM 2005-02: Bei IFM 2005-02 handelte es sich um eine internationale, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Hier wurden 614 Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom randomisiert und erhielten nach ASCT eine zweimonatige Konsolidierung mit Lenalidomid als Monotherapie, gefolgt von einer kontinuierlichen täglichen Therapie mit Lenalidomid oder Placebo bis zu einem Rezidiv bzw. nicht tolerierbaren Nebenwirkungen.

Bei beiden Studien war der primäre Wirksamkeitsendpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS) vom Zeitpunkt der Transplantation bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Tod, je nachdem, welches der beiden Ereignisse eintrat. Die Lenalidomid-Monotherapie reduzierte als Erhaltungstherapie bei Patienten mit multiplen Myelom nach ASCT das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod der Patienten signifikant. Da beide Studien ihre vorab festgelegte Überlegenheitsgrenze zum Zeitpunkt der

Interimsanalyse überschritten hatten, wurden sie entblindet. Das aktualisierte progressionsfreie Überleben zum Stichtag 1. Februar 2016 belegt unverändert einen PFS-Vorteil unter Lenalidomid:

- CALGB 100104: Nach 81,6 Monaten Follow-up betrug das mediane progressionsfreie Überleben unter Lenalidomid 56,9 Monate (95%-KI: 41,9-71,7 Monate), während es unter Placebo bei 29,4 Monaten lag (95%-Konfidenzintervall: 20,7-35,5 Monate) (HR = 0,61; 95%-KI: 0,48-0,76; $p < 0,001$).
- IFM 2005-02: Nach 96,7 Monaten Follow-up betrug das mediane progressionsfreie Überleben unter Lenalidomid 44,4 Monate (95%-KI: 39,6-52,0 Monate) im Vergleich zu 23,8 Monaten unter Placebo (95%-KI: 21,2-27,3) (HR = 0,57; 95%-KI: 0,47-0,68; $p < 0,001$).

Die jeweiligen Studien verfügten nicht über die notwendige Teststärke für das Gesamtüberleben (overall survival; OS) als Endpunkt. Zum Cut-off 1. Februar 2016 zeigte eine deskriptive Analyse, dass das mediane Gesamtüberleben in der Studie CALGB 100104 unter Lenalidomid 111,0 Monate betrug (95%-KI: 101,8–nicht abschätzbar), während es unter Placebo bei 84,2 Monaten lag (95%-Konfidenzintervall: 71,0-102,7 Monate) (HR = 0,61; 95%-KI: 0,46-0,81; $p < 0,001$). In der Studie IFM 2005-02 betrug das mediane Gesamtüberleben unter Lenalidomid 105,9 Monate (95%-KI: 88,8-nicht abschätzbar) im Vergleich zu 88,1 Monaten unter Placebo (95%-KI: 80,7-108,4) (HR = 0,90; 95%-KI: 0,72-1,13; $p = 0,355$, nicht signifikant).

Das in diesen Studien dokumentierte Sicherheitsprofil entsprach den aus früheren klinischen Analysen bekannten Daten für nicht transplantierbare Patienten mit neu diagnostiziertem MM sowie einer Sicherheitsstudie (Post-Authorization Safety Studies; PASS), die nach der Zulassung bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MM (rrMM) durchgeführt wurde. In beiden Phase-III-Studien waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse hämatologischer Art, darunter Neutropenien und Thrombozytopenien. Die häufigsten nicht-hämatologischen unerwünschten Ereignisse waren Infektionen. In beiden Studien wurde eine erhöhte Inzidenz hämatologischer sekundärer Primärmalignome in der mit Lenalidomid behandelten Patientengruppe im Vergleich zur Placebogruppe beobachtet. Die Entscheidung der Europäischen Kommission bestätigt jedoch ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lenalidomid in dieser erweiterten Indikation.

Tuomo Pääsi, Präsident European and International Operations bei Celgene, erklärte: „Wir freuen uns, diesen Myelom-Patienten, für die es bislang keine zugelassene Therapie gab, eine Behandlungsoption zur Erhaltungstherapie nach ASCT bieten zu können. Die jüngste Zulassung stärkt den hohen Stellenwert von Lenalidomid in der Therapie des multiplen Myeloms, bei dem es nun für das gesamte Krankheitsspektrum zur Verfügung steht. Ferner unterstreicht diese Entwicklung unsere Verpflichtung gegenüber Myelom-Patienten. Wir werden weiterhin mit dem Ziel, das multiple Myelom – und weitere derzeit unheilbare Krankheitsbilder – zu behandelbaren Erkrankungen zu machen, in Forschung und Entwicklung investieren.“

Die Entscheidung der Europäischen Kommission zum Einsatz von Lenalidomid als Monotherapie für die Erhaltungstherapie erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom nach ASCT folgt der positiven Stellungnahme des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) im Januar 2017.

Celgene