



## **CELGENE ERHÄLT ZULASSUNGEN DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION FÜR LENALIDOMID (REVLIMID®)- UND POMALIDOMID (IMNOVID®)-BASIERTE TRIPLETT-KOMBINATIONSTHERAPIEN ZUR BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT MULTIPLEM MYELOM**

*Die Europäische Kommission hat zwei IMiD®-basierte Kombinationstherapien von Celgene zugelassen:*

- *Lenalidomid (REVLIMID®) in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (RVd) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom, die nicht transplantierbar sind*
- *Pomalidomid (IMNOVID®) in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid (REVLIMID®), erhalten haben*

BOUDRY, Schweiz – 28. Mai 2019 - Wie die Celgene Corporation (NASDAQ:CELG) am 16.5.2019 bekannt gab, hat die Europäische Kommission zwei neue Triplet-Regime zugelassen, die auf den von Celgene entwickelten und vermarkteten IMiD®-Wirkstoffen Lenalidomid (REVLIMID®) und Pomalidomid (IMNOVID®) basieren.

Lenalidomid ist jetzt in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (RVd) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die nicht transplantierbar sind. Außerdem ist Pomalidomid jetzt in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

„Die Zulassung dieser Kombinationstherapien stellt einen wichtigen Meilenstein für Patienten mit multiplem Myelom in Europa dar“, so Nadim Ahmed, President, Hematology/Oncology bei Celgene. „Wir hoffen, mit diesen neuen Triplet-Regimen die Therapieergebnisse sowohl für Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom als auch für Patienten, die unter der Erstlinientherapie ein Rezidiv entwickelt haben oder refraktär geworden sind, zu verbessern. IMiD®-Wirkstoffe bieten Patienten mit multiplem Myelom einen großen Nutzen, und wir arbeiten intensiv an einer Erweiterung unseres Portfolios neuartiger Myelomtherapien, um Ärzten und Patienten auch in Zukunft neue Behandlungsoptionen für diese Erkrankung zu bieten.“

Die Wahl der Erstlinientherapie ist wichtig<sup>1</sup>, da Patienten im weiteren Verlauf der Behandlung zunehmend weniger auf die Therapien ansprechen und die Remissionsphasen in späteren Therapielinien immer kürzer werden.<sup>2</sup> Studien haben gezeigt, dass RVd für nicht transplantierbare Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom eine Behandlungsoption darstellt, die die erste Remissionsphase signifikant verlängert.<sup>3</sup>

„Für Patienten mit multiplem Myelom ist die Festlegung der Erstlinientherapie ein wesentlicher Aspekt des gesamten Therapieplans“, erklärte Prof. Thierry Facon, Professor für Hämatologie, Abteilung für Hämatologie der Universitätsklinik Lille, Frankreich. „Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ist bereits ein Standard in der Behandlung des multiplen Myeloms. Deshalb freuen wir uns über die Optionen mit dem neuen, auf Lenalidomid basierenden Triplett-Regime bei unbehandelten Patienten, die nicht transplantierbar sind.“

Die Zulassung für die Lenalidomid-basierte Triplett-Kombination RVd beruht auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie SWOG S0777<sup>3</sup>, welche den Einsatz von RVd bei erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom untersuchte.

„Die Zulassung des Pomalidomid-basierten Triplett-Regimes PVd zur frühzeitigen Anwendung im ersten Rezidiv unterstreicht den potenziellen klinischen Nutzen dieser Kombination für Patienten nach einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie“, erläuterte Meletios Dimopoulos, Professor und Leiter der Abteilung Clinical Therapeutics an der University Athens School of Medicine, Athen, Griechenland. „Lenalidomid ist einer der Behandlungsstandards für Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, und die Zahl der Lenalidomid-refraktären Patienten, die bewährte Therapieoptionen benötigen, wächst stetig.“

Die Zulassung des Pomalidomid-basierten Triplets PVd beruht auf den Daten der OPTIMISMM-Studie<sup>4</sup>, der ersten prospektiven Phase-III-Studie, die den Einsatz einer Pomalidomid-basierten Triplett-Kombination bei Patienten untersuchte, die zuvor alle mit Lenalidomid behandelt wurden und mehrheitlich (70 %) Lenalidomid-refraktär waren. Die Ergebnisse der OPTIMISMM-Studie wurden kürzlich in der Fachzeitschrift *The Lancet Oncology* veröffentlicht.

### **Über das multiple Myelom**

Das multiple Myelom ist eine lebensbedrohliche Blutkrebserkrankung, bei der es zur Proliferation von Tumorzellen und zur Unterdrückung des Immunsystems kommt.<sup>5,6</sup> Es handelt sich dabei um eine seltene, aber tödlich verlaufende Erkrankung: Pro Jahr erhalten in Europa etwa 42.000 Menschen die Diagnose multiples Myelom; bei ca. 26.000 Betroffenen pro Jahr führt die Erkrankung zum Tod.<sup>7</sup> Der typische Krankheitsverlauf umfasst Phasen des symptomatischen Myeloms, gefolgt von Phasen der Remission, und letztendlich werden die Patienten refraktär (therapieresistent).<sup>8</sup>

### **Über SWOG S0777**

Die SWOG S0777 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von RVd im Vergleich zu Rd bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom (ndMM), die nicht für eine unmittelbare autologe Stammzelltransplantation (ASCT) vorgesehen waren.<sup>3</sup>

In die Studie wurden 525 Patienten mit symptomatischem ndMM ab einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen. Im Verhältnis 1:1 randomisiert erhielten die Patienten entweder eine initiale Behandlung mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (RVd-Gruppe) oder Lenalidomid und Dexamethason (Rd-Gruppe), in beiden Fällen gefolgt von einem Standard-Rd-Regime bis zur Krankheitsprogression. Eine Stratifizierung erfolgte anhand des Stadiums im International Staging System (I, II, oder III) und der Intention für eine Transplantation (ja vs. nein). Das RVd-Regime wurde über acht 21-Tage-Zyklen hinweg gegeben. Bortezomib wurde intravenös in einer Dosis von 1,3 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 4, 8, und 11 appliziert, kombiniert mit oralem Lenalidomid 25 mg einmal täglich an den Tagen 1–14 plus oralem Dexamethason 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12. Das Rd-Regime wurde in sechs 28-Tage-Zyklen verabreicht. Das Standard-Rd-Regime bestand aus 25 mg oralem Lenalidomid an den Tagen 1–21 plus 40 mg oralem Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22.<sup>3</sup>

Die Ergebnisse von SWOG S0777<sup>3</sup> zeigten, dass das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten die RVd erhielten signifikant länger war als bei Patienten, die nur mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) behandelt wurden (42 Monate vs. 30 Monate; HR 0,76, 95 % KI 0,62–0,94; p = 0,01). Auch das mediane Gesamtüberleben war bei den Patienten im RVd-Arm signifikant länger als in der Kontrollgruppe (89 Monate vs. 67 Monate; HR 0,72, 95 % KI 0,56–0,94; p = 0,013).<sup>9</sup> Die Gesamtansprechrate und die Rate der Komplettremissionen waren unter RVd höher als unter Rd (Gesamtansprechrate: 82 % RVd vs. 72 % Rd; Komplettremission: 16 % RVd vs. 8 % Rd). Die Dauer des Ansprechens war im RVd-Arm ebenfalls signifikant länger als im Rd-Arm (52 Monate vs. 38 Monate).<sup>3</sup> Die Sicherheit von RVd war konsistent mit den gut etablierten Sicherheitsprofilen jedes Wirkstoffs des Triplett-Regimes.<sup>10,11</sup>

Nach dem Ende der Induktionsbehandlung erhielten alle Patienten eine Fortführung der Therapie mit 25 mg Lenalidomid über 21 Tage plus 40 mg Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 jedes 28-Tage-Zyklus.<sup>3</sup>

### **Über OPTIMISMM**

OPTIMISMM ist die erste Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von PVd vs. Vd als frühe Therapieoption bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom (1–3 vorausgegangene Therapien) und vorangegangener Lenalidomid-Exposition, einschließlich Lenalidomid-refraktärer Patienten.<sup>4</sup>

Die multizentrische, internationale, offene, randomisierte Phase-III-Studie schloss 559 Patienten ein (281 Patienten im PVd-Arm und 278 im Vd-Arm). Die Patientencharakteristika, Ausgangswerte und Vorgeschichte der Patienten in den beiden Studienarmen waren generell ausgewogen und vergleichbar. Im Median wiesen die Patienten zwei Vorbehandlungen auf, während rund 40 % nur eine vorausgegangene Therapie erhalten hatten. Alle Patienten waren zuvor mit Lenalidomid behandelt worden, und die Mehrheit der vorbehandelten Patienten war Lenalidomid-refraktär (71 % im PVd-Arm vs. 69 % im Vd-Arm). 70 % bzw. 66 % waren refraktär auf die letzte vorangegangene Therapie. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 16 Monate.<sup>4</sup>

Die Patienten wurden nach Alter, Anzahl vorausgegangener Anti-Myelomtherapien und  $\beta_2$ -Mikroglobulinspiegel stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu PVd oder Vd randomisiert und in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression therapiert. In 21-Tage-Zyklen erhielten die Patienten Pomalidomid 4 mg/Tag an Tag 1–14 (nur PVd-Arm), Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1, 4, 8 und 11 der Zyklen 1 bis 8 und an Tag 1 und 8 ab Zyklus 9 sowie Dexamethason 20 mg/Tag (10 mg, wenn > 75 Jahre) an den Tagen der Bortezomib-Dosierung und danach.<sup>4</sup>

Die Ergebnisse der OPTIMISMM-Studie<sup>4</sup> zeigten, dass Patienten unter PVd ein signifikant längeres PFS aufwiesen als Patienten unter Behandlung mit Vd (medianes PFS 11,2 Monate vs. 7,1 Monate; p = < 0,0001; HR: 0,61; 95 % KI, 0,49–0,77). Das entspricht einer Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod um 39 % bei Patienten im PVd-Arm. In einer explorativen Subgruppenanalyse von Patienten, die eine Vortherapie erhalten hatten, lag das mediane PFS unter PVd bei 20,7 Monaten vs. 11,6 Monaten unter Vd (HR 0,54; 95% KI, 0,36–0,82, p = 0,0027).<sup>4, 12</sup> Diese Patienten profitierten von der PVd-Behandlung, unabhängig davon, ob sie sich in der vorausgegangenen Therapie mit Lenalidomid als refraktär oder nicht-refraktär erwiesen hatten.

Neutropenie (PVd 42 % vs. Vd 9 %), Infektionen (PVd 31 % vs. Vd 18 %) und Thrombozytopenie (PVd 27 % vs. Vd 29 %) waren die häufigsten (unter Behandlung auftretenden) unerwünschten Ereignisse von Grad 3/4. Die Raten der tiefen Venenthrombosen von Grad 3/4 (PVd: 1 % vs. Vd: < 1 %) und Grad 3/4 pulmonalen Embolien (PVd: 4 % vs. Vd: < 1 %) waren gering und kein Ereignis verlief tödlich.<sup>4</sup> Sekundäre Primärmalignome traten bei 3 % der Patienten im PVd-Arm und bei 1 % der Patienten im Vd-Arm auf.

Die häufigste Ursache für einen Therapieabbruch war eine Krankheitsprogression. Der Anteil der Patienten, deren Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen wurde, betrug 11 % im PVD-Arm vs. 18 % im Vd-Arm. Das Sicherheitsprofil von PVD entsprach dem der jeweils etablierten Einzelsubstanzen des Triplett-Regimes.<sup>4</sup>

### **Über die immunmodulierenden Wirkstoffe von Celgene**

Immunmodulierende Wirkstoffe (Immunomodulatory Drugs; IMiDs<sup>®</sup>) sind die unternehmenseigenen, oral verfügbaren Substanzen von Celgene für die Behandlung verschiedener hämatologischer Neoplasien. Es wird vermutet, dass IMiDs<sup>®</sup> über mehrere Wirkmechanismen verfügen. So wurde nachgewiesen, dass sie die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen sowie die Produktion des IL-2-Proteins und die Aktivität von CD8-positiven-Effektor-T-Zellen steigern. Außerdem wurde festgestellt, dass IMiDs<sup>®</sup> die Stimulation und Expression natürlicher Killerzellen (NK) beeinflussen und mit dem so genannten Micro-Environment zusammenarbeiten, um das Immunsystem zum Angreifen der Krebszellen anzuregen und die Krebszellen auch direkt anzugreifen. Des Weiteren wird angenommen, dass IMiDs<sup>®</sup> neben ihren immunmodulierenden Eigenschaften auch eine tumorizide und antiangiogene Wirkung aufweisen. Die IMiDs<sup>®</sup> haben sich über die letzte Dekade hinweg zu zentralen Bausteinen für die Behandlung des multiplen Myeloms entwickelt. Eine wachsende Zahl von Studien untersucht diese Substanzen als Kombinationspartner in der Behandlung der Erkrankung in verschiedenen Stadien.

### **Über Pomalidomid (IMNOVID<sup>®</sup>)**

Pomalidomid (IMNOVID<sup>®</sup>) ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. In Kombination mit Dexamethason ist Pomalidomid indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

**Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der vollständigen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics (SmPC); aktuelle Fachinformation).**

### **Über Lenalidomid (REVLIMID<sup>®</sup>)**

Lenalidomid (REVLIMID<sup>®</sup>) als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation. Als Kombinationstherapie mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison ist Lenalidomid indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom, die nicht transplantierbar sind. In Kombination mit Dexamethason ist Lenalidomid indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Lenalidomid als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie infolge myelodysplastischer Syndrome mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko in Verbindung mit einer isolierten Deletion 5q als zytogenetische Anomalie, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind. Des Weiteren ist Lenalidomid als Monotherapie indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom.

**Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der vollständigen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics (SmPC); aktuelle Fachinformation).**

## ÜBER CELGENE

Die Celgene Corporation mit Sitz in Summit im US-Bundesstaat New Jersey ist ein integriertes, weltweit agierendes Biopharmazieunternehmen. Der Fokus des Unternehmens liegt auf der Erforschung, Entwicklung und Vermarktung innovativer Therapien zur Behandlung von Krebs und Entzündungskrankheiten durch Gen- und Proteinregulierung. Weitere Informationen finden Sie auf der Unternehmenswebsite unter [www.celgene.com](http://www.celgene.com). Folgen Sie Celgene in den sozialen Medien: @ [Celgene](#), [Pinterest](#), [LinkedIn](#), [Facebook](#) und [YouTube](#).

## ZUKUNFTSBEZOGENE AUSSAGEN

*Diese Pressemitteilung enthält zukunftsbezogene Aussagen, bei denen es sich im Allgemeinen um Aussagen handelt, die keine historischen Fakten darstellen. Zukunftsbezogene Aussagen sind an Wörtern wie „erwartet“, „geht davon aus“, „ist überzeugt“, „beabsichtigt“, „schätzt“, „plant“, „wird“, „Ausblick“ und ähnlichen Ausdrücken erkennbar. Die zukunftsbezogenen Aussagen beruhen auf den gegenwärtigen Plänen, Schätzungen, Annahmen und Prognosen der Geschäftsleitung und geben nur den Stand der Dinge zum Zeitpunkt ihrer Veröffentlichung wieder. Die Celgene Corporation übernimmt keinerlei Verpflichtung zur Aktualisierung zukunftsbezogener Aussagen aufgrund von neuen Informationen oder zukünftigen Ereignissen, es sei denn, dies ist gesetzlich vorgeschrieben. Zukunftsbezogene Aussagen sind mit Risiken und Unsicherheiten behaftet, die zumeist schwer vorhersehbar sind und sich in der Regel der Kontrolle des Unternehmens entziehen. Die tatsächlichen Ergebnisse können erheblich von den in den zukunftsbezogenen Aussagen implizierten Ergebnissen abweichen, infolge der Auswirkungen einer Reihe von Faktoren, von denen viele in unserem Jahresbericht auf Formblatt 10-K und in unseren anderen bei der US-Börsenaufsichtsbehörde (Securities and Exchange Commission, SEC) eingereichten Berichten ausführlicher beschrieben werden. Zu diesen Faktoren zählen die geplante Transaktion zwischen Bristol-Myers Squibb und Celgene, unter anderem mit den Risiken, dass die Zeit und Aufmerksamkeit der Geschäftsleitung auf transaktionsorientierte Themen gelenkt wird, dass durch die Transaktion hervorgerufene Störungen die Pflege der geschäftlichen, vertraglichen und betrieblichen Beziehungen erschwert, dass schwebende Verfahren oder zukünftig eingeleitete Verfahren gegen Bristol-Myers Squibb, Celgene oder das zusammengeschlossene Unternehmen die vorgeschlagene Transaktion verzögern oder verhindern können und dass Bristol-Myers Squibb, Celgene oder das zusammengeschlossene Unternehmen nicht fähig ist, wichtiges Personal zu halten.*

## Referenzen:

<sup>1</sup> Liwing J, et al. Br J Haematol. 2014; 164:684–693.

<sup>2</sup> Kumar SK, et al. Mayo Clin Proc. 2004;79:867–874.

<sup>3</sup> Durie B, et al. Lancet. 2017; 389:519–527.

<sup>4</sup> Richardson PG, et al. Lancet Oncol 2019 May 13. Pii: S1470–2045(19)30152–4. doi: 10.1016/S1470–2045(19)30152–4 [Epub ahead of print].

<sup>5</sup> Palumbo A, et al. N Engl J Med. 2011;364:1046–1060.

<sup>6</sup> Pratt G, et al. Br J Haematol. 2007;38:563–579.

<sup>7</sup> European Cancer Information System. Estimates of cancer incidence and mortality in 2018, for all countries. Verfügbar unter: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-All\\$2-All\\$4-1.2\\$3-0\\$6-0.14\\$5-2008.2008\\$7-7\\$CEstByCountry\\$X0\\_8-3\\$X0\\_19-AE28E\\$X0\\_20-No\\$CEstRelative\\$X1\\_8-3\\$X1\\_9-AE28\\$X1\\_19-AE28E\\$CEstByCountryTable\\$X2\\_19-AE28E](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-All$2-All$4-1.2$3-0$6-0.14$5-2008.2008$7-7$CEstByCountry$X0_8-3$X0_19-AE28E$X0_20-No$CEstRelative$X1_8-3$X1_9-AE28$X1_19-AE28E$CEstByCountryTable$X2_19-AE28E). Letzter Zugriff: März 2019.

<sup>8</sup> Hulin C, et al. Leuk Res. 2017; 59:75–84.

<sup>9</sup> Fachinformation Revlimid®. Stand Mai 2019.

<sup>10</sup> Berenson JR, et al. Cancer. 2005; 104:2141–2148.

<sup>11</sup> European Medicines Agency. REVLIMID summary of product characteristics, 2009. Aktualisiert 23.08.2018.

<sup>12</sup> Richardson PG, et al. J Clin Oncol. 2018;36 (suppl.) Abstract 8001.

**Kontakt:**

Celgene Corporation

Investoren:

Tel.: +1-908-673-9628

[ir@celgene.com](mailto:ir@celgene.com)

Presse:

Tel.: +1-908-673-2275

[media@celgene.com](mailto:media@celgene.com)