

REVLIMID® – MEILENSTEINE
IN DER HÄMATOLOGIE



2017



Celgene GmbH
Joseph-Wild-Straße 20
81829 München

www.celgene.de
info@celgene.de

Telefon: 089/45 15 19-010
Telefax: 089/45 15 19-019

INNOVATION UND VERANTWORTUNG: CELGENE IN DER HÄMATOLOGIE



Vor über zehn Jahren hat sich Celgene in München niedergelassen. Michael Pehl, heute President Hematology & Oncology bei Celgene Inc. in den USA und damals Gründer und Geschäftsführer der deutschen Niederlassung, erinnert sich an die ersten Jahre:

„2006 standen uns nur wenig Räumlichkeiten zur Verfügung. An der deutschen Markteinführung von REVLIMID® arbeiteten wir also im wahrsten Sinn des Wortes Schulter an Schulter – intensiv und mit dem Elan eines kleinen aufstrebenden forschungsintensiven Unternehmens. An diesem Geist hat sich bis heute nichts verändert, auch wenn Celgene mittlerweile zu einem großen, bedeutenden globalen Anbieter innovativer hämatologischer, onkologischer und immunologischer Wirkstoffe geworden ist.“

Vision, Mut und Engagement für Patienten sind die treibenden Kräfte im Unternehmen Celgene.

Anfangs, zu Gründerzeiten, stand das multiple Myelom im Fokus, das bis heute Teil der wissenschaftlichen Arbeit geblieben ist. Im Jahr 1986 setzten sich die beiden Wissenschaftler David Stirling und Sol Barer das Ziel, Patienten, die an seltenen hämatologischen Erkrankungen leiden und für die es kaum therapeutische Lösungen gibt, mit innovativen Therapien zu versorgen. In diesem Zusammenhang erkannten sie das Potenzial der in Verruf geratenen Substanz Thalidomid und bewiesen viel Mut, sie in ihre Forschungsarbeit miteinzubeziehen.

Das war ein überaus kühner Schritt, der in der wissenschaftlichen Community beispiellos ist und schließlich belohnt wurde. Klinische Studien belegten die Effektivität und Sicherheit der immunmodulierenden Substanz (IMiD®) Thalidomid¹ bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem My-

elom und bereiteten den Weg für die Zulassung (2006 in den USA, 2008 in der EU).

Parallel dazu wurde Lenalidomid entwickelt – auf Basis der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Thalidomid. Es erhielt unter dem Handelsnamen REVLIMID® die Zulassung für Myelom-Patienten, bei denen eine Erstlinientherapie nicht mehr wirksam war (2006 in den USA, 2007 in der EU). Lenalidomid ist seit 2015 auch eine Option in der Erstlinientherapie für Myelom-Patienten, die nicht transplantiert werden können, seit Februar 2017 findet es zudem Verwendung als Erhaltungstherapie im Anschluss an eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT).²

Jüngster Vertreter der IMiDs® ist der seit 2013 zugelassene Wirkstoff Pomalidomid (IMNOVID®), der im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (ab der dritten Linie) verabreicht werden kann, wenn der Patient bereits sowohl Lenalidomid als auch Bortezomib erhalten hatte und es unter der letzten Therapie zu einer Krankheitsprogression kam.³

IMiDs®: IMMUNMODULATION IN DER HÄMATOONKOLOGIE

IMiDs® zeigen eine direkte tumorizide Wirkung sowie immunmodulierende Effekte, zum Beispiel eine Verstärkung der antitumoralen Immunantwort und eine Verbesserung der angeborenen und adaptiven Immunfunktion.^{7,8}

Celgene setzte bereits früh auf immunologische Mechanismen zur Bekämpfung von hämatologischen Erkrankungen. Verschiedene Studien dokumentierten die erfolgreiche Anwendung von Thalidomid bei der Behandlung von Lepra-induzierten Hautläsionen, zeigten positive Effekte beim Wasting-Syndrom und in

der AIDS-Behandlung (Aphthen) und ließen antiangiogenetische Eigenschaften erkennen^{9,10,11} – für Celgene signifikante Hinweise auf das Potenzial des Wirkstoffs in der Tumorthherapie. 1992 lizenzierte das Unternehmen Thalidomid ein und initiierte Prüfprogramme bei Patienten mit

unbehandeltem multiplem Myelom. 2006 erfolgte die US-Zulassung, 2008 die in der EU. Zeitgleich mit der Einlizenzierung von Thalidomid initiierte Celgene sein IMiD®-Forschungsprogramm, aus dem bislang REVLIMID® und IMNOVID® hervorgingen.

Was bedeutet diese Entwicklung nun für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom? Dank der Forschungsergebnisse, die Celgene und andere Unternehmen erzielten, verdoppelte sich seit den späten 1990er Jahren die mediane Überlebenszeit: Lag sie kurz vor der Jahrtausendwende bei rund drei Jahren, betrug sie bei Patienten, die zwischen 2006 und 2010 diagnostiziert wurden, bereits mehr als sechs Jahre.⁴ Infolge der jüngsten Zulassungserweiterung des IMiDs® Lenalidomid zur Erhaltungstherapie nach ASCT haben neu diagnostizierte Myelom-Patienten, für die eine solche Therapie infrage kommt, sogar eine noch bessere Prognose: Ihr erwartetes Gesamtüberleben wird auf rund zehn Jahre geschätzt.⁵

Das sind beeindruckende Erfolge. Dennoch bleibt Celgene nicht stehen, sondern betreibt weiter intensive Forschungsarbeit. In Kombination mit Lenalidomid und Pomalidomid werden für die Myelom-Therapie neue Wirkstoffe getestet und zusätzliche moderne Behandlungsmöglichkeiten ausgelotet. Auch bei anderen hämatologischen Erkrankungen entwickelt Celgene weitere Behandlungsansätze, die die Prognose dieser Patienten hoffentlich weiter verbessern helfen (siehe S. 10).

**Verdopplung
der Überlebens-
zeit beim
MM
seit den späten
1990ern⁴**

WAS CELGENE AUSZEICHNET EINE KLARE VISION: FROM CARE TO CURE



> **300**
klinische Studien
weltweit

Die Vision, bisher unheilbare Krankheiten zu behandelbaren, chronischen, vielleicht sogar heilbaren Erkrankungen zu machen, ist Motor des Unternehmens Celgene. Innovative Therapien sollen deshalb Standards setzen und Optionen eröffnen mit dem Ziel, die Gesundheit und Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Die Stationen auf dem Weg zu diesem ehrgeizigen Ziel:

- Investition in Forschung und Entwicklung
- Implementierung innovativer Therapien

Die Fakten:

- Celgene reinvestiert mehr als 30 Prozent seiner Umsätze in Forschung und Entwicklung – weit mehr als der Branchendurchschnitt.
- In über 300 klinischen Studien werden weltweit die Wirksamkeit und Sicherheit der Celgene-Wirkstoffe in verschiedenen Indikationen geprüft.

- Im Fokus der hämato-onkologischen Forschung stehen klinische Entwicklungsprogramme mit Lenalidomid und Pomalidomid und neuen Substanzen und therapeutischen Konzepten wie CC-486, Enasidenib, CC122, bb2121, JCAR017, Durvalumab und Marizomib.

Parallel zu den Celgene-initiierten Studien werden sowohl Lenalidomid als auch Pomalidomid als Kombinationspartner anderer moderner Anti-Myelom-Wirkstoffe klinisch geprüft, so dass die IMiDs® auch weiterhin ein fester Bestandteil der Therapie des multiplen Myeloms sein werden.

SCHWERPUNKT PATIENTENBEDÜRFNISSE



Paradigmenwechsel zum Wohl der Patienten: kontinuierliche orale Therapie

Celgene setzte von Anfang an bei der Behandlung des multiplen Myeloms auf orale Medikation, um die Therapie für Ärzte und Patienten zu vereinfachen. Während beispielsweise bei konventionellen Chemotherapien¹² der Wirkstoff über eine vorgeschriebene Zyklanzahl nach einem definierten Schema als Infusion verabreicht wird, erfolgt die Therapie mit den IMiDs® kontinuierlich oral. Patienten haben somit etwas mehr Freiraum und können ihre Medikamente zu Hause einnehmen. Das multiple Myelom bleibt dennoch eine schwerwiegende Erkrankung, die vor allem ältere Patienten betrifft und daher nach wie vor regelmäßige Kontrollen beim Arzt erfordert.

Schon früh begann Celgene, während der Behandlung Patientenbedürfnisse hinsichtlich der Lebensqualität zu dokumentieren und die Erkenntnisse in die Forschungsarbeit und in die Entwicklung neuer Präparate zu integrieren.¹³ Was zunächst viel Überzeugungskraft kostete, ist nun fest etabliert.¹⁴ Heu-

te zeigen sich die Fortschritte, die Celgene durch seine innovativen Therapiekonzepte mitbegründet hat: Auch andere Unternehmen haben mittlerweile diesen Weg eingeschlagen und konzentrieren sich auf die Entwicklung von Medikamenten, die für Langzeittherapien geeignet sind.

Mehr Lebensqualität durch längere progressionsfreie Phasen

Neben der hohen Effektivität der IMiDs® in der Behandlung nicht transplantierbarer Myelom-Patienten zeigen Studien auch den positiven Effekt einer Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation: Durch den Einsatz von Lenalidomid nach ASCT wird ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben erreicht. Patienten profitieren somit von der Erhaltung der ersten Remission und der erheblichen Verbesserung ihrer Prognose.^{15, 16, 17, 18}

REVLIMID®
2017
einziges
MM-Medikament
mit Zulassung
für eine Erhaltungstherapie nach ASCT

GROSSE VERANTWORTUNG – PROGRAMM ZUR RISIKOMINIMIERUNG



Am Projekt Thalidomid zeigt Celgene, dass auch außergewöhnlich hohe Erwartungen an die Sicherheit von Arzneimitteln erfüllt werden können.

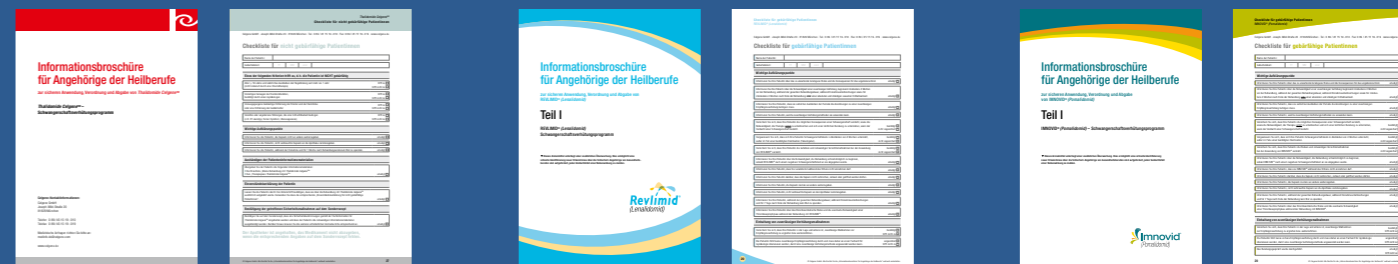
IMiDs® Das RMP ist Teil der Zulassung

In Zusammenarbeit mit den verantwortlichen Arzneimittelbehörden generierte das Unternehmen ein umfassendes Sicherheitsnetz für die IMiDs®. Die Risikominimierungsprogramme für REVLIMID®, IMNOVID® und Thalidomide Celgene™ wurden von den europäischen Behörden zwingend für die EU-Zulassung vorgeschrieben. Teil der Programme, die in der Branche richtungsweisend sind, sind unter anderem Schulungsmaterialien für Ärzte und Pflegekräfte mit Anleitungen, wie die Behandlung mit diesen Substanzen sicher und korrekt unter Berücksichtigung der Bedürfnisse der Patienten durchgeführt wird.

Zudem wurde in Deutschland seitens der Behörden ein eigenes Rezeptformular für diese Substanzen entwickelt – das sogenannte T-Rezept, das nur an Ärzte ausgegeben wird, die im Umgang mit den Wirkstoffen Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid geschult sind. Auf dem Rezept muss in jedem Fall angekreuzt werden, dass die gesetzlich vorgegebenen Sicherheitsbestimmungen eingehalten werden.¹⁹ Zudem sind diese Rezepte personengebunden und nummeriert und dürfen ausnahmslos in der Apotheke und begrenzt auf den Zeitraum von sechs Tagen nach Verschreibung eingelöst werden. Der Postversand der Medikamente ist verboten.

Arzneimittelsicherheit ist für Celgene oberstes Gebot. Celgene hält engen Schulterschluss mit den Aufsichtsbehörden und verpflichtet sich, alle eingehenden Meldungen hinsichtlich der Sicherheit eines angebotenen Medikamentes innerhalb von 24 Stunden zu bearbeiten.

RMP-MATERIALIEN: THALIDOMID, LENALIDOMID, POMALIDOMID



Herr Professor Glasmacher, Sie sind Senior Vice President, Global Clinical Research and Development bei Celgene Inc. in den USA sowie außerplanmäßiger Professor für Medizin der Universität Bonn. Sie waren zu Gründungszeiten der Celgene Deutschland Medizinischer Direktor in München. Haben Sie schon früh geahnt, wie erfolgreich die IMiDs® einmal werden würden?

„Ich muss zugeben, dass ich von der Entwicklung der IMiDs®, insbesondere von Thalidomid, anfangs – als die ersten Ergebnisse von Bart Barlogie gezeigt wurden – sehr überrascht war. Ich bin

1960 geboren, also ein Jahr, bevor Contergan vom Markt genommen wurde. Zudem gibt es Betroffene unter meinen Freunden und Bekannten. Als ich dann – als Oberarzt am Universitätsklinikum Bonn – die ersten Patienten mit Thalidomid behandelte, konnte ich den positiven Effekt des Medikaments direkt erleben. Dies hat auch unseren bereits früh gesuchten Dialog mit den Verbänden der Contergangeschädigten geprägt. Die Entwicklung eines Risikominimierungsprogramms für die IMiDs®, das die heutige sichere Abgabe möglich gemacht hat, war für mich daher ebenso ein Meilenstein wie die Zulassungen und Markteinführungen der Medikamente selbst.

Faszinierend ist es, dass inzwischen der Wirkmechanismus der immunmodulierenden Substanzen gut aufgeklärt ist und wir mit Lenalidomid ein weiteres, in Wirksamkeit und Verträglichkeit verbessertes IMiD® zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom und bestimmten Formen von MDS anbieten. Auch steht mittlerweile Pomalidomid, das dritte IMiD®, für die MM-Therapie zur Verfügung. Unsere Forschung in diesem Bereich geht weiter, denn diese Substanzklasse kann für Patienten weitere Verbesserungen bringen.“

HÄMATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN – PORTFOLIO VON CELGENE



MM MDS, CMML, AML, MCL – Hämatologie- Kompetenz von Celgene

Celgene investiert erfolgreich einen Großteil seiner Ressourcen in die Forschung und Entwicklung innovativer Wirkstoffe zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen.

Neben den IMiD®-Zulassungen beim multiplen Myelom kann das Unternehmen auch Patienten mit anderen hämatologischen Erkrankungen Therapieoptionen bieten.

Lenalidomid kann aktuell neben dem multiplen Myelom auch zur Behandlung erwachsener Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie infolge myelodysplastischer Syndrome (MDS) mit Niedrig- oder Intermediär-1-Risiko, in Verbindung mit einer isolierten Deletion 5q als zytogenetische Anomalie eingesetzt werden, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind.²

Seit Juli 2016 besteht in der EU eine Lenalidomid-Zulassung für das rezidierte oder refraktäre Mantelzell-Lymphom (MCL).²

Patienten mit myelodysplastischen Syndromen (MDS), akuter myeloischer Leukämie (AML) und chronischer myelomonozytärer Leukämie (CMML) können das epigenetisch wirksame Nukleosid-Analogon Azacitidin (VIDAZA®) erhalten. Der Wirkstoff ist in folgenden Indikationen zugelassen:⁶

- MDS mit intermediärem Risiko 2 oder hohem Risiko nach International Prognostic Scoring System (IPSS)
- CMML mit 10 – 29 Prozent Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung
- Akute myeloische Leukämie (AML) mit 20 – 30 Prozent Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organisation (WHO)
- AML mit > 30 Prozent Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation.

WIRKSTOFFZULASSUNGEN IN EUROPA

aktuell **6** Medikamente
für **10** Erkrankungen

2007

REVLIMID® in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des rrMM

2008

ABRAXANE® als Monotherapie zur Behandlung von metastasiertem Brustkrebs

Thalidomide Celgene™ in Kombination mit Melphalan und Prednison zur Behandlung des neu diagnostizierten MM

VIDAZA® zur Behandlung von myelodysplastischen Syndromen und bestimmten Leukämien

2013

REVLIMID® zur Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie bei myelodysplastischen Syndromen mit isolierter Deletion 5q

IMNOVID® in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des rrMM nach Lenalidomid und Bortezomib

ABRAXANE® in Kombination mit Gemcitabin zur Behandlung von metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas

2015

REVLIMID® in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des unbehandelten MM bei nicht transplantierbaren Patienten

OTEZLA® zur Behandlung der Plaque-Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis

ABRAXANE® in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC)

VIDAZA® zur Behandlung von AML unabhängig von der Blastenzahl

2016

REVLIMID® zur Behandlung des rrMCL

2017

REVLIMID® als Erhaltungstherapie bei Myelom-Patienten nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT)

Bitte beachten Sie: Aufgrund der tabellarischen Darstellung ist die Zulassung nur verkürzt dargestellt. Den vollständigen Zulassungstext entnehmen Sie bitte der entsprechenden Fachinformation anbei oder abrufbar unter: <http://service.celgene.de>

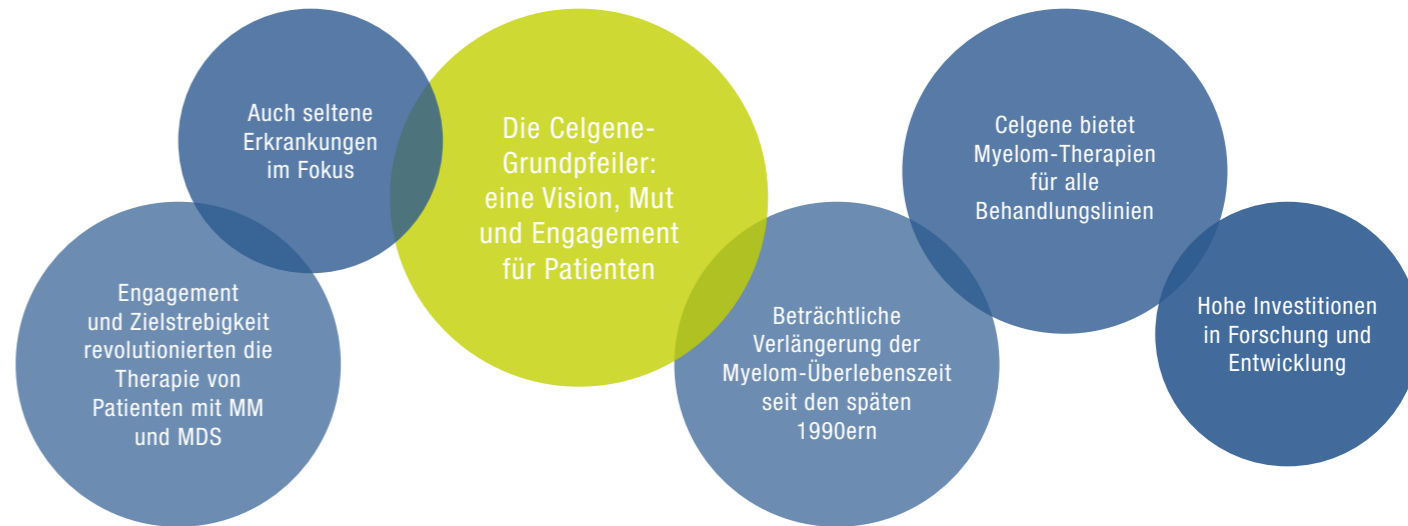
WEITERHIN AMBITIONIERTE FORSCHUNG PIPELINE HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE



Celgenes Expertise im Bereich der hämatologischen Erkrankungen ist groß. Aktuell laufen hier Studien in unterschiedlichen Indikationen. Insbesondere der Rolle des Immunsystems bei der Entstehung und Behandlung mancher dieser Erkrankungen kommt eine besondere Rolle zu. Gleichzeitig laufen Studien in onkologischen Indikationen mit weiterhin bestehendem hohen ungedecktem medizinischem Bedarf.

Wirkstoff/Handelsname	Indikation	Phase I	Phase II	Phase III
Lenalidomid	DLBCL			
	Follikuläres Lymphom			
Pomalidomid	Indolente Non-Hodgkin-Lymphome			
	MM			
nab-Paclitaxel	NSCLC			
	Pankreaskarzinom (adjuvant)			
CC-486	Niedrigrisiko-MDS			
	MDS nach HMA-Versagen			
	AML			
	Lymphome			
Luspatercept	Niedrigrisiko-MDS			
	Beta-Thalassämie			
Enasidenib	AML			
	Hochrisiko-MDS			
CC122	MM			
	Follikuläres Lymphom			
	DLBCL			
	CLL			
bb2121	Leberzellkarzinom			
	MM			
JCAR017	Aggressives großzelliges B-Zell-Lymphom			
Durvalumab	MM			
	AML			
	Hochrisiko-MDS			
	Non-Hodgkin-Lymphome			
Marizomib	CLL			
	Glioblastom			

CELGENE IN DER HÄMATOLOGIE – RICHTUNGSWEISEND



Quellen

- 01 Fachinformation Thalidomide Celgene™, Stand Februar 2017
- 02 Fachinformation REVLIMID®, Stand Februar 2017
- 03 Fachinformation IMNOVID®, Stand September 2016
- 04 Kumar SK et al. Leukemia 2014;28:1122–8
- 05 Attal M et al. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl); Abstract #8001 and oral presentation at ASCO 2016
- 06 Fachinformation VIDAZA®, Stand März 2017

- 07 Quach H et al. Leukemia 2010;24(1):22–32
- 08 Davies FE et al. Blood 2001;98(1):210–6
- 09 Iyer CGS et al. Bull Wild Hlth Org 1971;45:719–732
- 10 Jacobson JM et al. N Engl J Med 1997;336:1487–1493
- 11 D'Amato R et al. Proc Nat Acad Sci USA 1994;91:4082–4085
- 12 Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums. Online verfügbar unter www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie-durchfuehrung.php, abgerufen am 10.04.2017
- 13 Sonneveld P et al. Leukemia 2013;27:1959–1969

- 14 Kvam AK, Waage A. Haematologica 2015;100:704–705
- 15 McCarthy PL et al. NEJM 2012;366:1770–81
- 16 Attal M et al. NEJM 2012;366:1782–91
- 17 Palumbo A et al. NEJM 2012;366:1759–69
- 18 Attal M et al. Blood 2006;108:3289–3294
- 19 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Online verfügbar unter: www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/T-Rezept/muster/_node.html, abgerufen am 10.04.2017