

PRESSEMITTEILUNG

Bristol Myers Squibb erhält Zulassung der Europäischen Kommission für Luspatercept (Reblozyl®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie in Verbindung mit einer MDS-Erkrankung oder Beta-Thalassämie

- *Luspatercept fördert die Ausreifung der Erythrozyten im Spätstadium der Erythropoese und verringert oder behebt so potenziell die Notwendigkeit regelmäßiger Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK)*
- *Luspatercept ist der erste und einzige in der EU zugelassene Erythrozyten-Reifungs-Aktivator und damit der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse*

München, 7. Juli 2020 - Die Europäische Kommission (European Commission; EC) hat am 25. Juni 2020 die Zulassung von Luspatercept (Reblozyl®) zur Behandlung der folgenden Patientengruppen erteilt:^{1, 2}

- Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.
- Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist.

„Die Abhängigkeit von EK-Transfusionen infolge einer Anämie bei malignen hämatologischen Erkrankungen wie MDS bringt oft regelmäßige und sehr lange Krankenhausaufenthalte mit sich, die zusätzliche Gesundheitsrisiken bergen und die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen können“, sagte Prof. Dr. med. Uwe Platzbecker, Leiter der Klinik und Poliklinik für Hämatologie und Zelltherapie am Universitätsklinikum Leipzig und Leiter der MEDALIST-Studie. „Die Zulassung von Luspatercept bietet Ärzten eine neue Therapieoption, für die gezeigt werden konnte, dass sie die Anzahl notwendiger EK-Transfusionen bei MDS-Patienten signifikant reduzieren und sogar zu einer Transfusionsunabhängigkeit führen kann.“

Luspatercept ist der erste und einzige in der EU zugelassene Erythrozyten-Reifungs-Aktivator (ERA; engl.: erythroid maturation agent; EMA) und damit der erste Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse für entsprechend medizinisch indizierte Patienten. Die der Zulassung zugrundeliegenden Daten stammen aus den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien MEDALIST und BELIEVE, die das Potenzial von Luspatercept zur sicheren und wirksamen Behandlung von

einer Anämie im Zusammenhang mit einer MDS- bzw. Beta-Thalassämie-Erkrankung untersuchen.

„Die Beta-Thalassämie ist weiterhin eine seltene Erkrankung. Dennoch kann sich die Anzahl an EK-Transfusionen, auf die die Patienten häufig lebenslang angewiesen sind, erheblich auf die begrenzte Menge an verfügbaren Blutkonserven in ihrem Land auswirken. Gleichzeitig gibt es für die Betroffenen nur wenige Behandlungsalternativen“, sagte Prof. Dr. med. Maria Domenica Cappellini von der Universität Mailand, Fondazione IRCCS Ca Granda und Leiterin der BELIEVE-Studie. „Die Zulassung von Luspatercept durch die Europäische Kommission bietet geeigneten erwachsenen Patienten mit Beta-Thalassämie eine neue, dringend benötigte Behandlungsoption zur Behandlung ihrer Anämie und damit die Möglichkeit, in geringerem Maße auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen zu sein.“

„In der EU werden jedes Jahr 25 Millionen EK-Transfusionen durchgeführt.³ Ein gewisser Anteil davon wird von Patienten mit einer Anämie infolge hämatologischer Erkrankungen wie MDS und Beta-Thalassämie benötigt“, sagte Dr. med. Diane McDowell, Vice President, Hematology Global Medical Affairs, bei Bristol Myers Squibb. „Luspatercept hat das Potenzial, die mit MDS und Beta-Thalassämie verbundene ineffektive Erythropoese zu behandeln, wodurch die Abhängigkeit der Patienten von EK-Transfusionen verringert und die Transfusionslast für diese Patienten reduziert wird. Gemeinsam mit unserem Partner Acceleron wollen wir den anhaltenden Bedarf an neuen Behandlungsoptionen für mit Anämie assoziierten Erkrankungen adressieren und engagieren uns in Zusammenarbeit mit den lokalen Gesundheitsbehörden der EU-Mitgliedstaaten dafür, dass Luspatercept zur Behandlung der entsprechend indizierten Patienten schnellstmöglich verfügbar gemacht wird.“

Über MDS

MDS umfassen eine heterogene Gruppe von hämatopoetischen Stammzellerkrankungen, die durch eine ineffiziente Produktion gesunder Erythrozyten, Leukozyten und/oder Thrombozyten gekennzeichnet sind, was meistens zu einer Anämie und auch zu vermehrten Infektionen oder Blutungen sowie zu einem Übergang in eine Akute Myeloische Leukämie (AML) führen kann. Menschen mit MDS, die eine Anämie entwickeln, sind zumeist auf regelmäßige EK-Transfusionen angewiesen. Häufige EK-Transfusionen sind mit einem erhöhten Risiko einer sekundären Eisenüberladung und anderer klinischer Komplikationen verbunden. In Deutschland sind 4 bis 5 von 100.000 Einwohnern pro Jahr von MDS betroffen, bei den über 70-Jährigen steigt die Inzidenz auf mehr als 30 Fälle pro 100.000 Einwohner an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 75 Jahren.^{4, 5}

Über MEDALIST

MEDALIST ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Luspatercept in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zu Placebo plus BSC bei Patienten mit RS+ MDS ohne Deletion von Chromosom 5q (non-del(5q)), die den IPSS-R-Risikogruppen sehr niedrig, niedrig oder intermediär angehören. Alle Patienten waren abhängig von EK-Transfusionen und waren entweder refraktär gegen eine frühere Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (Erythropoiesis-stimulating-agents; ESA), haben diese nicht vertragen oder waren ESA-naiv mit einem endogenen Serum-Erythropoetin ≥ 200 U/L und hatten keine frühere Behandlung mit krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen erhalten.⁶

In der Studie führte Luspatercept zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Belastung durch EK-Transfusionen und erreichte damit den primären Endpunkt der Studie (Transfusionsfreiheit ≥ 8 Wochen [in Woche 1-24]). Insgesamt erreichten 37,9 % der mit Luspatercept behandelten Patienten den primären Endpunkt der Studie verglichen mit 13,2 % der Patienten, die Placebo erhielten ($p < 0,001$). Zudem wurde in der Studie der sekundäre Endpunkt der Transfusionsunabhängigkeit für mindestens 12 Wochen innerhalb der ersten 24 und 48 Wochen der Studie erreicht. Dabei war der Anteil an Patienten unter Luspatercept signifikant höher als derer, die Placebo erhielten ($p < 0,001$).⁶

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Luspatercept erhalten haben, (mindestens 15 % der Patienten) waren Ermüdung, Diarrhoe, Asthenie, Übelkeit, Schwindelgefühl, Rückenschmerzen und Kopfschmerzen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher (mindestens 2 % der Patienten) umfassten Synkope/Präsynkope, Ermüdung, Hypertonie und Asthenie. Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher (mindestens 2 % der Patienten) waren Harnwegsinfektionen, Rückenschmerzen und Synkope. Asthenie, Ermüdung, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen traten häufiger während der ersten 3 Behandlungsmonate auf. Bei 2,0 % der Patienten, die mit Luspatercept behandelt wurden, kam es aufgrund einer Nebenwirkung zu einem Abbruch der Behandlung. Die Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen der Behandlung im Luspatercept-Behandlungsarm führten, waren Ermüdung und Kopfschmerzen.²

Die Ergebnisse der MEDALIST-Studie wurden erstmals während der Plenarsitzung der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2018 vorgestellt und für die Kategorie „Best of ASH“ ausgewählt.⁷ Das New England Journal of Medicine veröffentlichte die Ergebnisse der MEDALIST-Studie im Januar 2020.⁶

Über Beta-Thalassämie

Bei Beta-Thalassämie handelt es sich um eine vererbte Blutkrankheit, die durch einen genetischen Defekt im Beta-Globin-Gen verursacht wird.⁸ Die Krankheit ist mit einer gestörten Hämoglobinbildung und ineffektiven Erythropoese verbunden, was häufig eine schwere Anämie, die sehr beeinträchtigend ist und zu schwereren Komplikationen für die Patienten führen kann, zur Folge hat.⁹ Die Behandlungsmöglichkeiten für chronische Anämien im Zusammenhang mit Beta-Thalassämie sind begrenzt. Sie bestehen hauptsächlich aus häufigen EK-Transfusionen, die das Risiko einer sekundären Eisenüberladung bergen und schwerwiegende Komplikationen, wie zum Beispiel Organschäden, verursachen können.⁸ Insgesamt leben in Deutschland mehr als 400.000 Träger einer Hämoglobinopathie. In der deutschstämmigen Bevölkerung sind Thalassämie-Syndrome jedoch sehr selten, die Prävalenz der heterozygoten Beta-Thalassämie beträgt schätzungsweise 0,01 %.¹⁰

Über BELIEVE

BELIEVE ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie, die Luspatercept in Kombination mit BSC versus Placebo plus BSC bei erwachsenen Beta-Thalassämie-Patienten vergleicht, die regelmäßige EK-Transfusionen benötigen (6-20 EK-Einheiten pro 24 Wochen, wobei in diesem Zeitraum die transfusionsfreie Zeit nie länger als 35 Tage dauerte).¹¹

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Belastung durch EK-Transfusionen in Woche 13 bis 24 gegenüber dem 12-wöchigen Zeitraum zu Beginn der Studie vor der Randomisierung: 21,4 % unter Luspatercept vs. 4,5 % unter Placebo (Odds ratio [OR]: 5,79; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 2,24-14,97, $p < 0,001$). Damit wurde der primäre Endpunkt der Studie erreicht. Zudem wurde in der Studie der sekundäre Endpunkt einer verringerten Transfusionslast um mindestens 33 % (mit einer Verringerung um mindestens zwei Einheiten) in Woche 37 bis 48 unter Luspatercept im Vergleich mit Placebo bei einem signifikant größeren Anteil der Patienten erreicht ($p < 0,001$). Zudem erreichte die Studie einen explorativen Endpunkt: Bei 70,5 % der mit Luspatercept behandelten Patienten konnte die Belastung durch EK-Transfusionen um mindestens zwei Einheiten für beliebige 12 aufeinanderfolgende Wochen im Vergleich zu dem 12-wöchigen Zeitraum vor der Behandlung um mindestens 33 % verringert werden. Im Vergleich dazu erreichten 29,5 % der Patienten unter Placebo diesen Endpunkt (OR: 5,69; 95%-KI: 3,46-9,35).¹¹

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Reblozyl erhalten haben, (mindestens 15 % der Patienten) waren Kopfschmerzen, Knochenschmerzen und Arthralgie. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Grad 3 oder höher war Hyperurikämie. Zu den schwerwiegendsten gemeldeten Nebenwirkungen gehörten die thromboembolischen Ereignisse tiefe Venenthrombose, ischämischer Schlaganfall, Pfortaderthrombose und Lungenembolie. Knochenschmerzen, Asthenie, Ermüdung, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen traten häufiger während der ersten 3 Behandlungsmonate auf. Bei 2,6 % der Patienten, die mit Luspatercept

behandelt wurden, kam es aufgrund einer Nebenwirkung zu einem Abbruch der Behandlung. Die Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen der Behandlung im Luspatercept-Behandlungsarm führten, waren Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen und Kopfschmerzen.²

Die Ergebnisse der BELIEVE-Studie wurden erstmals auf der ASH-Jahrestagung 2018 vorgestellt und für die Kategorie „Best of ASH“ ausgewählt.¹² Das New England Journal of Medicine veröffentlichte die Ergebnisse der BELIEVE-Studie im März 2020.¹¹

Über Luspatercept (Reblozyl®)

Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse Erythrozyten-Reifungs-Aktivator. Der Wirkstoff kann die Ausreifung der Erythrozyten im Spätstadium der Erythropoese fördern. Bristol Myers Squibb und Acceleron entwickeln Luspatercept im Rahmen einer globalen Zusammenarbeit. In den USA ist Luspatercept bereits zugelassen für die Behandlung von:

- Anämie bei erwachsenen Patienten mit Beta-Thalassämie, die regelmäßige EK-Transfusionen benötigen, und
- Anämie bei erwachsenen Patienten mit sehr niedrigem bis intermediärem Risiko-MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS) oder mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (MDS/MPN-RS-T), bei denen Erythropoese-stimulierende-Agenzien versagen und die 2 oder mehr EK-Einheiten über 8 Wochen benötigen.

Luspatercept ist nicht indiziert als Ersatz für EK-Transfusionen bei Patienten, die eine sofortige Behandlung ihrer Anämie benötigen.

Bitte entnehmen Sie die vollständigen Europäischen Verschreibungsinformationen der Summary of Product Characteristics (aktuelle Fachinformation).

Über Celgene und Bristol Myers Squibb

Bristol Myers Squibb ist ein weltweit tätiges BioPharma-Unternehmen, das sich die Erforschung, Entwicklung und den Einsatz innovativer Medikamente zur Aufgabe gemacht hat, die Patienten dabei helfen, schwere Erkrankungen zu überwinden. Weiterführende Informationen unter bms.com/de und Twitter. Celgene ist eine hundertprozentige Tochtergesellschaft von Bristol Myers Squibb. In Deutschland wird Celgene aufgrund lokaler Gesetze als Celgene, ein Unternehmen von Bristol Myers Squibb bezeichnet. Weitere Informationen zur Celgene GmbH unter celgene.de.

Zukunftsgerichtete Aussagen

Diese Pressemitteilung enthält hinsichtlich der Forschung, Entwicklung und Vermarktung von pharmazeutischen Produkten sogenannte „zukunftsgerichtete Aussagen“ im Sinne des Private Securities Litigation Reform Act von 1995. Alle Aussagen, die sich nicht auf historische Fakten

beziehen, sind zukunftsgerichtete Aussagen oder können als solche angesehen werden. Solche zukunftsgerichteten Aussagen basieren auf bisherigen Ergebnissen und gegenwärtigen Erwartungen und Prognosen zu unseren zukünftigen Finanzergebnissen, Zielen und Plänen, und sind mit inhärenten Risiken, Annahmen und Unwägbarkeiten behaftet, darunter interne oder externe Faktoren, die zu Verzögerungen, Abweichungen oder Änderungen unserer zukünftigen Finanzergebnisse, Ziele und Pläne in den nächsten Jahren führen könnten, die schwer vorherzusagen sind, sich unserer Kontrolle entziehen und dazu führen könnten, dass unsere zukünftigen Finanzergebnisse, Ziele und Pläne erheblich von den in den zukunftsgerichteten Aussagen explizit oder implizit genannten Ergebnissen abweichen. Diese Risiken, Annahmen, Unsicherheiten und andere Faktoren beinhalten unter anderem, dass das Ergebnis von Preis- und Erstattungsverhandlungen das kommerzielle Potenzial von Luspatercept (Reblozyl®) in der in dieser Pressemitteilung beschriebenen Indikation verzögern oder einschränken könnte, sowie die Frage, ob Luspatercept (Reblozyl®) bei der in dieser Pressemitteilung beschriebenen Indikation kommerziell erfolgreich sein wird. Es kann keine Garantie für zukunftsgerichtete Aussagen übernommen werden. Zukunftsgerichtete Aussagen in dieser Pressemitteilung sollten zusammen mit den vielen Unsicherheiten bewertet werden, die sich auf das Geschäft und Handeln von Bristol Myers Squibb auswirken. Hierzu gehören insbesondere die Risiken und Unwägbarkeiten, die in den Erläuterungen der Risikofaktoren im Jahresbericht von Bristol Myers Squibb auf Formblatt 10-K für das am 31. Dezember 2019 beendete Geschäftsjahr, in unseren Quartalsberichten auf Formblatt 10-Q, in aktuellen Berichten auf Formblatt 8-K und in unseren anderen bei der US-Börsenaufsichtsbehörde Securities and Exchange Commission (SEC) eingereichten Berichten genannt wurden. Die in diesem Dokument enthaltenen zukunftsgerichteten Aussagen geben nur den Stand der Dinge zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Dokuments wieder. Bristol Myers Squibb übernimmt keinerlei Verpflichtung zur öffentlichen Aktualisierung oder Überarbeitung zukunftsgerichteter Aussagen aufgrund von neuen Informationen, zukünftigen Ereignissen, veränderten Umständen oder aus anderen Gründen, es sei denn, dies ist gesetzlich vorgeschrieben.

Kontakt

Celgene Deutschland GmbH
Hans-Joachim Orlowski
Joseph-Wild-Straße 20
81829 München
Tel.: 089 451519-363
Mail: hjorlowski@celgene.com

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Ina Fürholzer
Arnulfstraße 29
80636 München
Tel.: 089 12142-304
Mail: ina.fuerholzer@bms.com

Quellen

- ¹ European Medicines Agency (EMA). Reblozyl® (luspatercept) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics).
- ² Fachinformation Reblozyl®. Stand: Juni 2020.
- ³ Europäische Kommission. Zusammenfassung der Bewertung der Rechtsvorschriften der Union über Blut, Gewebe und Zellen. 2019. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/swd_2019_375_summary_de.pdf. Letzter Zugriff: 30. Juni 2020.
- ⁴ Myelodysplastic Syndromes Foundation. What is MDS? Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/myelodysplastic-syndrome/about/what-is-mds.html>. Letzter Zugriff: 29. Juni 2020.
- ⁵ Onkopedia-Leitlinie Myelodysplastische Syndrome (MDS). Stand: Februar 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html>. Letzter Zugriff: 3. Juli 2020.
- ⁶ Fenaux P, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 2020;382:140-51.
- ⁷ Fenaux P, et al. ASH Congress, 60th Annual Meeting 2018; Paper #110805.
- ⁸ Suragani RNVS, Cawley SM, Li R, et al. Modified activin receptor IIB ligand trap mitigates ineffective erythropoiesis and disease complications in murine b-thalassemia. Blood. 2014;123:3864-72. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064330/>. Letzter Zugriff: 29. Juni 2020.
- ⁹ Taher AT, et al. Lancet. 2018;391:155-67.
- ¹⁰ Onkopedia-Leitlinie Beta Thalassämie. Stand: Oktober 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@view/html/index.html>. Letzter Zugriff: 3. Juli 2020.
- ¹¹ Cappellini MD, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent B-Thalassemia. N Engl J Med. 2020;382:1219-31.
- ¹² Cappellini MD, et al. Blood. 2018;132:163.