



April 2010
DE-DHPC-KGF/2010

Einschränkung der Indikation für Palifermin (Kepivance) auf Patienten mit Strahlen- und Chemotherapie zur Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Absprache mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informieren wir Sie über die folgenden wichtigen Einschränkungen der Indikation für Palifermin und entsprechende Änderungen der Produktinformation.

Zusammenfassung

- Palifermin ist **nicht** indiziert bei Patienten, deren Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation sich nur auf eine myeloablative Chemotherapie (CT) beschränkt.
- Bei Patienten mit einer ausschließlich chemotherapeutischen Konditionierung wurde eine mangelnde Wirksamkeit von Palifermin sowie ein vermehrtes Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Placebo nachgewiesen.
- Die Indikation für Palifermin wurde folgendermaßen eingeschränkt: Palifermin ist indiziert für die Verringerung der Häufigkeit, Dauer und des Schweregrads einer Stomatitis (orale Mukositis) bei Patienten mit hämatologischen Malignomen, die eine myeloablative **Radiochemotherapie** erhalten, welche mit einer hohen Inzidenz für schwerwiegende Stomatitis einhergeht, und die eine autologe hämatopoetische Stammzelltherapie benötigen.

Weitere Informationen zur Einschränkung der therapeutischen Indikation:

Palifermin (Kepivance) wurde ursprünglich für die Verringerung der Häufigkeit, Dauer und des Schweregrads einer Stomatitis (orale Mukositis) bei Patienten mit hämatologischen Malignomen indiziert, die eine myeloablative Therapie erhalten, welche mit einer hohen Inzidenz für schwerwiegende Stomatitis einhergeht, und die eine autologe Stammzelltransplantation benötigen.

Um offene Fragen zum Zeitpunkt der Zulassung von Palifermin im Zusammenhang mit der geeigneten Dosierung des Präparats zu klären, führte der Zulassungsinhaber im Auftrag des CHMP eine randomisierte, doppelblinde Studie an 281 Patienten mit multiplem Myelom durch, in der die Wirksamkeit von 60 µg/kg/Tag Palifermin entweder vor und nach der Konditionierung mit 200 mg/m² Melphalan

(vor/nach CT) oder nur vor der chemotherapeutischen Konditionierung (vor CT), im Vergleich zu Placebo untersucht wurde.

In beiden mit Palifermin behandelten Gruppen wurde im Vergleich zu Placebo kein therapeutischer Nutzen im Bezug auf die Verringerung der Häufigkeit oder Dauer einer schwerwiegenden Stomatitis nachgewiesen (Inzidenz der Stomatitis: 57,9 % bei Placebo, 68,7 % vor/nach CT, 51,4 % vor CT). Außerdem traten gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt bei mit Palifermin behandelten Patienten häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse auf als in der Placebo-Gruppe. Basierend auf diesen Erkenntnissen kann für eine Behandlung mit Palifermin bei Patienten, die zur Konditionierung vor einer autologen Stammzelltransplantation nur eine myeloablative Chemotherapie erhalten, **kein günstiges** Nutzen/Risikoprofil angenommen werden (siehe Anhang für Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Der sicherheits-relevante Abschnitt der Produktinformation des Präparats wurde ebenfalls aktualisiert, indem unerwünschte Ereignisse, die in der Studie unter Palifermin-Behandlung häufiger als unter Placebo aufgetreten waren, hinzugefügt wurden. Somit wurden Peripheres Ödem als sehr häufiges unerwünschtes Ereignis ($\geq 1/10$) und orale Parästhesie, Lidödem und Lippenanschwellung als häufige unerwünschte Ereignisse ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) deklariert.

Der Abschnitt der Produktinformation zur Dosierung wurde ebenso gemäß den Studienergebnissen aktualisiert. In der Behandlungsgruppe mit vor/nach CT betrug ursprünglich der zeitliche Abstand zwischen der letzten Palifermin Dosis vor CT und der ersten Dosis nach CT vier Tage. Dies entsprach dem zum Zeitpunkt der Zulassung des Arzneimittels empfohlenen Therapieregime, das sich jedoch inzwischen als suboptimal herausgestellt und vermutlich zu der beobachteten fehlenden Wirksamkeit von Palifermin in dieser Studie beigetragen hat. Der Zeitplan für die Dosierung wurde deshalb entsprechend angepasst. Empfohlen wird nun, dass die erste Dosis nach der myeloablativen Therapie am Tag der hämatopoetischen Stammzelltransfusion im Anschluss an die Transfusion und damit **mehr als** vier Tage nach der vorherigen Gabe von Palifermin verabreicht werden soll.

Die geänderte Produktinformation wurde mit den zuständigen EU-Behörden abgestimmt.

Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen:

Bitte beachten Sie, dass vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei der Anwendung von Kepivance entweder direkt an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Fax-Nr.: (0228) 207-5207, oder elektronisch über das Internet: www.bfarm.de/Pharmakovigilanz/Formulare gemeldet werden müssen.

An Biovitrum gerichtete Berichte zu vermuteten unerwünschten Arzneimittelreaktionen von Kepivance sind an DrugSafety@biovitrum.com zu senden. Biovitrum ist verpflichtet, solche Berichte an die zuständigen nationalen Gesundheitsbehörden weiterzuleiten.

Ansprechpartner

Bitte wenden Sie sich bei weiteren Fragen oder weiterem Informationsbedarf an Ihre Vertretung von Biovitrum vor Ort oder direkt an Biovitrum Medical Information unter medical.info@biovitrum.com. Telefonisch erreichen Sie unseren ärztlichen Informationsdienst unter **00800 386 58721** (gebührenfreie Rufnummer innerhalb Europas).

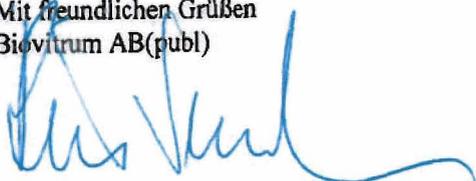
Falls Ihr Telefonanbieter die gebührenfreie Rufnummer innerhalb Europas nicht unterstützt, erreichen Sie uns gemäß Ihrer bevorzugten Sprache auch unter der folgenden Rufnummer:

Deutsch: +41 61 564 13 29

Bitte beachten Sie, dass die Telefonnummer mit der Ländervorwahl +41 (Schweiz) nicht gebührenfrei ist.

Vertretung von Biovitrum vor Ort:
SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL GMBH
Robert-Bosch-Str. 11B
63225 Langen
DEUTSCHLAND
Tel.: +49-6103 20 26 90
E-Mail: Mail.de@swedishorphan.com

Mit freundlichen Grüßen
Biovitrum AB(publ)



Dr Rein Seensalu
Chief Medical Officer

Anhang
Überarbeitete Produktinformation (mit angezeigten Änderungen)