



Europäische Kommission erteilt Zulassung für IMBRUVICA® zur Behandlung von zwei Arten von Blutkrebs

Erster BTK-Hemmer für komplexe, seltene Krankheiten CLL (chronisch lymphatische Leukämie) und MCL (refraktäres Mantelzell-Lymphom)

Wien/Beerse/Belgien, 17. Oktober 2014 – Die Europäische Kommission hat heute die Zulassung für IMBRUVICA® (Ibrutinib) von Janssen, den ersten Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTK-Hemmer) zur einmal täglichen Einnahme in Form von Kapseln, erteilt. Diese neuartige Therapie zur Behandlung von Blutkrebs wirkt durch die Blockade von BTK, einem Protein, das bestimmte Krebszellen zum Wachsen und Überleben anregt.¹ IMBRUVICA® ist indiziert für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) oder von erwachsenen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten hatten, oder als First-Line-Therapie bei Vorhandensein einer Deletion 17p oder TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.²

IMBRUVICA® wurde gemeinschaftlich von der Janssen-Cilag GmbH International (einem Tochterunternehmen von Janssen) und Pharmacyclics entwickelt. Janssen-Niederlassungen vermarkten IMBRUVICA® in den EMEA-Märkten (Europa, Mittlerer Osten und Afrika) sowie auf der ganzen Welt außer in den USA, wo beide Unternehmen das Arzneimittel gemeinschaftlich vertreiben. In Europa ist eine Janssen-Tochtergesellschaft Zulassungsinhaber.

Die Entscheidung der Europäischen Kommission folgt einer positiven Bewertung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) am 24. Juli 2014.³ Diese Zulassung gilt für die Vermarktung von IMBRUVICA® in allen 28 Ländern der Europäischen Union.

„MCL und CLL mit Deletion 17p sind normalerweise schwierig zu behandelnde Arten von Blutkrebs, die auf konventionelle Therapien nicht gut ansprechen. Meist kommt es während oder kurz nach der Chemotherapie zu einer raschen Progression, die den Patienten nur sehr eingeschränkte Behandlungsoptionen und schlechte Überlebenschancen einräumt“, sagte Professor Peter Hillmen, St. James's University Hospital, Leeds, Abteilung Hämatologie. „Indem wir IMBRUVICA® als



Monotherapie einsetzen können, haben wir eine sehr wirksame neue Behandlungsoption zur Verfügung, die Ärzten und deren Patienten neue Hoffnung gibt.“

CLL ist bei den meisten Patienten ein langsam wachsender Blutkrebs, der von den weißen Blutkörperchen (genannt Lymphozyten) im Knochenmark seinen Ausgang nimmt.⁴ Die Chromosomenabnormalitäten Deletion 17p (del17p) und TP53-Mutation stehen mit einer aggressiven, behandlungsresistenten Erkrankung in Zusammenhang.⁵ MCL ist eine seltene, aggressive Art von B-Zell-Lymphom, die oft schwierig zu behandeln ist und eine schlechte Prognose hat.^{6,7}

Die Zulassung von IMBRUVICA[®] begründete sich auf Daten aus den Phase-III- (RESONATE™ PCYC-1112) und Phase-Ib-II- (PCYC-1102) Studien bei CLL sowie der Phase-II-Studie (PCYC-1104) bei MCL.

„Wir freuen uns, dass die Europäische Kommission IMBRUVICA[®] als neuen Behandlungsweg zugelassen hat, welcher das Leben von Patienten mit diesen komplexen Arten von Blutkrebs verlängern könnte“, so Jane Griffiths, Konzernvorsitzende von Janssen für Europa, den Mittleren Osten und Afrika (EMEA). „Das ist ein positiver Schritt für die Patienten und Patientinnen. Janssen ist es ein wesentliches Anliegen, weitere Bereiche von Blutkrebs zu untersuchen, wo der Handlungsbedarf hoch ist und IMBRUVICA[®] die Behandlungsergebnisse verbessern könnte.“

#ENDE#

Kontakt für Presseanfragen:

Dr. Erich Eibensteiner
Tel.: +43 (0) 1 61030-0
E-Mail: eeibenst@its.jnj.com

ANMERKUNGEN FÜR DIE REDAKTION

CLL-Studien- und Wirksamkeitsergebnisse

RESONATE™ (PCYC-1112) ist eine multizentrische, internationale, randomisierte Open-Label-Studie der Phase III zur Untersuchung der Ibrutinib-Monotherapie (oral verabreicht) versus Ofatumumab (intravenös verabreicht) bei rezidivierten oder refraktären Patienten mit CLL (n=391).⁸

Die Ergebnisse zeigten, dass der singuläre Wirkstoff Ibrutinib das progressionsfreie Überleben (PFS), das generelle Überleben (OS) und die generelle Ansprechrquote (ORR) bei dieser schwierig zu



behandelnden Patientenpopulation, unabhängig von den Merkmalen zu Studienbeginn, mit einem medianen Follow-up von 9,4 Monaten wesentlich verbesserte.⁸

Das mediane PFS im Ofatumumab-Arm war 8,1 Monate und wurde im Ibrutinib-Arm nicht erreicht, da die Progressionsereignisse langsamer auftraten. Die PFS-Ergebnisse repräsentieren eine 78-prozentige Reduktion des Progressionsrisikos oder Ablebens bei mit Ibrutinib behandelten Patienten im Vergleich zu Ofatumumab.⁸ Das mediane OS-Ergebnis wurde von keinem Arm erreicht, aber die Ergebnisse zeigten bei einem medianen Follow-up von 9,4 Monaten eine 57-prozentige Reduktion des Todesrisikos bei Patienten, die Ibrutinib erhielten, versus jenen im Ofatumumab-Arm. Die Ergebnisse waren über alle Baseline-Subgruppen konsistent, einschließlich jenen mit einer del17p.⁸

MCL-Studien- und Wirksamkeitsergebnisse

Die Wirksamkeit von Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer MCL wurde in einer multizentrischen, einarmigen Open-Label-Studie der Phase II (PCYC-1104) mit 111 behandelten Patienten untersucht. Es wurde eine generelle Ansprechrate von 68 % beobachtet, mit einem kompletten Ansprechen von 21 % und einer partiellen Ansprechrate von 47 %. Mit einem geschätzten medianen Follow-up von 15,3 Monaten betrug die geschätzte mediane Ansprechdauer 17,5 Monate. Das geschätzte mediane progressionsfreie Überleben betrug 13,9 Monate.⁹

CLL- und MCL-Sicherheitsergebnisse

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die auftraten ($\geq 20\%$), waren Durchfall, Muskel-Skelettschmerzen, obere Atemwegsinfektionen, Hämatome, Hautausschlag, Übelkeit, Pyrexie (Fieber), Neutropenie (anormal niedrige Anzahl von Neutrophilen) und Verstopfung. Die häufigsten unerwünschten Reaktionen vom Grad 3/4 ($\geq 5\%$) waren Anämie, Neutropenie, Lungenentzündung und Thrombozytopenie (niedrige Thrombozytenzahl).^{8,9}

Über IMBRUVICA®

IMBRUVICA® (Ibrutinib) ist ein Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTK-Hemmer), der durch die Bildung einer starken kovalenten Bindung mit BTK wirkt, um die Übertragung von Zell-Überlebenssignalen in malignen B-Zellen zu hemmen.¹ Durch die Blockade dieses BTK-Proteins unterstützt IMBRUVICA® das Absterben und die Reduktion der Anzahl von Krebszellen. Auch verlangsamt das Arzneimittel die Verschlimmerung der Krebserkrankung.¹⁰

Die Anwendung von Ibrutinib alleine und in Kombination mit anderen Therapien wird bei verschiedenen Blutkrebsarten untersucht, wie Morbus Waldenström (Makroglobinämie), diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), follikulärem Lymphom (FL) und multiplem Myelom (MM). Die reguläre Zulassung für diese Indikationen wurde noch nicht erteilt.

IMBRUVICA® wurde von der US-amerikanischen Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit (FDA) im November 2013 für die Behandlung von Patienten mit MCL, und im Februar 2014 für die Behandlung von CLL bei Patienten, die zumindest eine vorherige Therapie erhalten hatten, zugelassen. Die reguläre Zulassung für CLL folgte im Juli 2014, einschließlich der Zulassung als First-Line-Therapie für del17p-Patienten.

Über CLL

Bei den meisten Patienten ist CLL ein generell langsam wachsender Blutkrebs der weißen Blutkörperchen, die B-Lymphozyten genannt werden. Das mediane Diagnosealter beträgt 72 Jahre, und die Inzidenzrate bei Männern in Europa beträgt etwa 5,87, bei Frauen 4,01 Fälle pro 100.000 Personen pro Jahr.^{4,11,12} CLL ist eine chronische Erkrankung; das mediane generelle Überleben beträgt zwischen 18 Monate und über 10 Jahre je nach Krankheitsstadium.¹³ Die Erkrankung schreitet schließlich bei der Mehrheit der Patienten fort, und die Patienten haben mit jeder Progression weniger Behandlungsoptionen.

Deletion 17p (del17p) und TP53-Mutation stehen mit einer aggressiven, therapieresistenten Erkrankung in Zusammenhang. Die Abnormalität verursacht den Funktionsverlust des wichtigen Gens TP53. TP53 erkennt das Vorhandensein von abnormer DNA und initiiert entweder einen DNA-Reparaturmechanismus oder das Absterben der Zellen und ist für die Tumorsuppression und die Wirkung der zytotoxischen Chemotherapie wichtig.⁵ Etwa 5 bis 8 % der Patienten, die eine First-Line-Therapie erhalten, haben zum Diagnosezeitpunkt del17p. Jedoch steigt die Häufigkeit von del17p und/oder TP53-Mutation bei 29 bis 52 % der Patienten, die eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung haben.¹⁴ Das mediane prognostizierte Überleben für Patienten mit del17p oder TP53-Mutation beträgt lediglich zwei bis drei Jahre.¹¹

CLL-Zellen werden im lymphatischen System als auch im Blut gefunden.¹⁵ Wenn sich die Krebszellen hauptsächlich in den Lymphknoten befinden, wird die Krankheit kleines lymphozytisches Lymphom (SLL) genannt. CLL und SLL werden laut Klassifizierung der vierten Ausgabe der *Klassifikation von Tumoren des hämatopoetischen und lymphoiden Gewebes der Weltgesundheitsorganisation* als verschiedene Manifestationen derselben Entität angesehen.¹⁶

Über MCL

MCL wird als seltene Erkrankung angesehen, hat einen hohen unbefriedigten medizinischen Bedarf und betrifft eine kleine Patientenpopulation von weniger als 1 von 200.000 Personen in Europa mit einem medianen Diagnosealter von 65 Jahren.^{17,18} MCL tritt bei Männern viel häufiger als bei Frauen auf und macht 3 bis 10 % aller Non-Hodgkin-Lymphome aus.^{19,20} Das mediane generelle Überleben beträgt typischerweise drei bis vier Jahre bzw. nur ein bis zwei Jahre bei Patienten nach dem ersten Rezidiv.¹⁸ MCL betrifft typischerweise die Lymphknoten, kann sich aber auch auf andere Gewebe ausbreiten, wie Knochenmark, Leber, Milz und Magendarmtrakt.²¹ Diese schwere Krankheit wird mit einer schlechten Prognose assoziiert.

Janssen in der Onkologie

In der Onkologie haben wir das Ziel, Verständnis, Diagnose und Management von Krebs in neue Bahnen zu lenken und dabei unsere Verpflichtung den Patienten gegenüber wahrzunehmen. Bei der Suche nach innovativen Wegen zur Bekämpfung von Krebs konzentrieren wir uns primär auf mehrere Behandlungs- und Präventionslösungen. Unsere Schwerpunkte sind unter anderen maligne hämatologische Erkrankungen, Prostatakrebs und Lungenkrebs; Unterbrechung des Krebswachstums mit dem Ziel, Produkte zu entwickeln, die den karzinogenen Prozess stoppen; Biomarker zu Überwachung des gezielten individuellen Einsatzes unserer Therapien; sichere und wirksame Feststellung und Behandlung früher Veränderungen im Tumormikromilieu.



Über Janssen

Das Unternehmen Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson and Johnson hat es sich zur Aufgabe gemacht, die wichtigsten unbefriedigten medizinischen Bedürfnisse unserer Zeit anzusprechen und zu lösen. Dazu gehören Onkologie (wie multiples Myelom und Prostatakrebs), Immunologie (wie Psoriasis), Neurowissenschaften (wie Schizophrenie, Demenz und Schmerzen), Infektionskrankheiten (wie HIV/AIDS, Hepatitis C und Tuberkulose) sowie Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen (wie Diabetes). Unsere Patienten stehen im Zentrum unserer Arbeit, daher entwickeln wir nachhaltige, integrierte Gesundheitslösungen, indem wir mit Interessengruppen aus dem Gesundheitswesen zusammenarbeiten und auf vertrauensvollen und transparenten Partnerschaften aufbauen. Weitere Informationen finden Sie unter www.janssen-emea.com. Folgen Sie uns auf www.twitter.com/janssenEMEA, um immer auf dem Laufenden zu sein.

#

REFERENZEN:

1. Akinleye A, Chen Y, Mukhi N, Song Y, Liu D. Ibrutinib and novel BTK inhibitors in clinical development. *J Hematol Oncol* 2013;6:59.
2. European Commission. Community register of medicinal products for human use: IMBRUVICA authorization. Siehe unter: [Link einfügen]. Eingesehen am [Datum einfügen] 2014.
3. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use: Summary of opinion (post authorisation). Siehe unter: [Link einfügen]. Eingesehen am [Datum einfügen] 2014.
4. American Cancer Society. What is chronic lymphocytic leukemia? Siehe unter: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia-chronic-lymphocytic-what-is-cll>. Zuletzt eingesehen im Juli 2014.
5. Schnaiter A, Stilgenbauer S. 17p Deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27:289-301.
6. McKay P, Leach M, Jackson R, et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;159:405-26.
7. Williams ME, Dreyling M, Winter J, Muneer S, Leonard JP. Management of mantle cell lymphoma: key challenges and next steps. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10:336-46.
8. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014 May 31 [epub ahead of print].
9. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507-16.
10. IMBRUVICA patient information leaflet
11. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl.6):vi50-4.
12. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724-34.
13. Sagatys EM, Zhang L. Clinical and laboratory prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control* 2012;19:18-25. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology* 2010;481-8.

14. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline. *Blood*. 2013;112(23).
15. Santos FPS, O'Brien S. Small Lymphocytic Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Are They the Same Disease? *The Cancer Journal*. 2012;8(5): 396-403.
16. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Semin Cancer Biol* 2011;21:293-8.
17. Leukemia and Lymphoma Society. Mantle cell lymphoma facts. Siehe unter: <http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/lymphoma/pdf/mantlecelllymphoma.pdf> Zuletzt eingesehen am 14. Mai 2013.
18. Swerdlow SH, Campo E, Muller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein M, Thiele J, Vardiman JW, editors. *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2008:229–32.
19. Vose, J.M. (2012). Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. 87(6): 604-9.
20. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009;20:520–5.