

Europäische Kommission erteilt IMBRUVICA™ die Zulassung für zwei Arten von Blutkrebs

BEERSE, Belgien, October, 2014 /PRNewswire/ --

Erstklassiger BTK-Inhibitor für die komplizierten seltenen Krankheiten CLL und MCL

Janssen-Cilag International NV (Janssen) gab heute bekannt, dass die Europäische Kommission die Zulassung für IMBRUVICA™ (Ibrutinib)-Kapseln erteilt hat, einen hochwertigen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)-Inhibitor zur einmal täglichen oralen Einnahme. Dieser neue Ansatz zur Behandlung von Blutkrebs funktioniert über die Blockierung von BTK, einem Protein, das Krebszellen am Leben erhält und ihr Wachstum fördert.^[1] IMBRUVICA ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit wiederauftretendem oder therapieunempfindlichem Mantelzelllymphom (MCL) bzw. erwachsener Patienten mit chronischer lymphozytischer Leukämie (CLL), die zumindest eine vorherige Behandlung erhalten haben, oder aber als Erstlinientherapie bei Patienten mit 17p-Deletion oder p53-Mutation, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen.^[2]

(Logo: <http://photos.prnewswire.com/prnh/20140324/NY88746LOGO>)

Die multimediale Pressemitteilung finden Sie unter folgendem Link:

<http://www.multivu.com/players/English/72762540-janssen-ec-approval-imbruvica-mcl-ctl>

IMBRUVICA wurde von Cilag GmbH International (einem Mitglied von Janssen Pharmaceutical Companies) in Zusammenarbeit mit der Pharmacyclics Switzerland GmbH entwickelt. Janssen ist Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Europäischen Wirtschaftsraum. Tochterfirmen von Janssen vertreiben IMBRUVICA in der EMEA-Region (Europa, Naher Osten und Afrika) und im Rest der Welt, mit Ausnahme der Vereinigten Staaten, wo es von beiden Unternehmen gemeinsam vertrieben wird.

Die Entscheidung der Europäischen Kommission folgt einer positiven Stellungnahme des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom 24. Juli 2014.^[2] Die Zulassung erlaubt den Vertrieb von IMBRUVICA in allen 28 EU-Mitgliedsstaaten.

"MCL und CLL mit 17p-Deletion sind normalerweise kritische und schwer behandelbare Formen von Blutkrebs, die auf herkömmliche Therapien nur schlecht ansprechen. Sie schreiten meist schon während oder kurz nach einer Chemotherapie voran und lassen den Patienten kaum Behandlungsmöglichkeiten und nur schlechte Überlebenschancen", so Professor Peter Hillmen vom Bereich für Hämatologie am St. James' University Hospital in Leeds, einer der Prüfer bei den klinischen Studien zu IMBRUVICA CLL. "Die Möglichkeit einer Monotherapie mit

IMBRUVICA stellt eine neue Option dar und lässt Ärzte und ihren Patienten wieder Hoffnung schöpfen."

Bei den meisten Patienten ist CLL ein langsam wachsender Blutkrebs, der von den weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) im Knochenmark ausgeht.^[3] Die Chromosomenabweichungen 17p-Deletion (del17p) und TP53-Mutation gehen mit einer aggressiven, behandlungsresistenten Erkrankung einher.^[4] MCL ist ein seltener und aggressiver Typ des B-Zellen-Lymphoms, dessen Behandlung problematisch sein kann und bei dem geringe Aussichten auf Heilung bestehen.^{[5],[6]}

Die Zulassung von IMBRUVICA beruhte auf Daten aus der Phase-3- (RESONATE™ PCYC-1112) und den Phase-1b-2-(PCYC-1102)-Studien für CLL und der Phase-2-Studie (PCYC-1104) für MCL.

"Wir freuen uns sehr, dass die Europäische Kommission IMBRUVICA als neuen Therapieansatz zugelassen hat; dies könnte das Leben von Patienten mit diesen komplizierten Formen von Blutkrebs verlängern", so Jane Griffiths, Company Group Chairman, Janssen, EMEA-Region "Das ist ein echter Fortschritt für die Patienten, und Janssen arbeitet daran, weitere Bereiche im Blutkrebs zu erforschen, bei denen noch Handlungsbedarf besteht und IMBRUVICA die Behandlungsergebnisse verbessern könnte."

REDAKTIONELLE HINWEISE

CLL-Studie und ihre Resultate in Bezug auf die Wirksamkeit

RESONATE™ (PCYC-1112) ist eine multizentrische, internationale, offene, randomisierte Studie der Phase 3, die eine (oral verabreichte) Monotherapie mit Ibrutinib im Vergleich zu einer (intravenös verabreichten) Monotherapie mit Ofatumumab bei rückfälligen oder refraktären Patienten mit CLL untersucht hat (n=391).^[7]

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9,4 Monaten eine Monotherapie mit Ibrutinib das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS), die Gesamtüberlebensdauer (overall survival, OS) und die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) bei dieser schwer zu behandelnden Patientengruppe wesentlich verbessern konnte, und zwar ungeachtet der vorliegenden Merkmale [Die ORR wurde von den Prüfern und einem unabhängigen Prüfungsausschuss nach den Kriterien des International Workshop on CLL (IWCLL) 2008 bemessen].^{[7],[8]}

Das mittlere PFS im Ofatumumab-Arm betrug 8,1 Monate; im Ibrutinib-Arm wurde dieser Wert nicht erreicht, da die Progressionsereignisse langsamer vor sich gingen. Die PFS-Resultate ergeben bei Patienten, die mit Ibrutinib behandelt wurden, eine Reduktion des Progressions- bzw. Todesfallrisikos um 78 Prozent gegenüber Ofatumumab.^[7] Der OS-Mittelwert wurde in keinem der beiden Arme erreicht, aber bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9,4 Monaten zeigten die Resultate bei Patienten, die Ibrutinib erhielten, gegenüber denen im Ofatumumab-Arm eine Reduktion des Sterblichkeitsrisikos um 57 Prozent. Die Resultate waren bei allen Baseline-Untergruppen konsistent, einschließlich derer mit del17p.^[7]

MCL-Studie und ihre Resultate in Bezug auf die Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Ibrutinib bei Patienten mit rückfälliger oder refraktärer MCL wurde in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-2-Studie (PCYC-1104) mit 111 behandelten Patienten ausgewertet. Es wurde eine Gesamtansprechrate von 68 Prozent beobachtet, davon 21 Prozent komplette Remission und 47 Prozent partielle Remission. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 15,3 Monaten betrug die Ansprechdauer im Durchschnitt 17,5 Monate; das durchschnittliche progressionsfreie Überleben lag bei 13,9 Monaten.^[9]

Sicherheitsresultate bei CLL und MCL

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkung ($\geq 20\%$) waren Durchfall, muskuloskelettale Schmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, blaue Flecken, Ausschläge, Übelkeit, Pyrexie (Fieber), Neutropenie (abnormal niedrige Anzahl von weißen Blutzellen) und Verstopfung. Die häufigsten Nebenwirkungen des Grads 3/4 ($\geq 5\%$) waren Anämie, Neutropenie, Pneumonie und Thrombozytopenie (niedrige Anzahl von Blutplättchen).^{[7],[9]}

Über IMBRUVICA™

IMBRUVICA (Ibrutinib) ist ein Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor, der eine starke kovalente Bindung mit der BTK eingeht und dadurch die Übermittlung der zelleigenen Überlebenssignale innerhalb der malignen B-Zellen blockiert.^[1] Durch die Blockierung des BTK-Proteins trägt IMBRUVICA dazu bei, Krebszellen abzutöten und zu reduzieren. Es verlangsamt außerdem die Verschlimmerung der Krebskrankheit.^[10]

Klinische Prüfungen für Ibrutinib (allein und in Verbindung mit anderen Behandlungsmöglichkeiten) werden derzeit für verschiedene andere Blutkrebsarten eingeleitet, darunter CLL, MCL, Morbus Waldenström (MW), diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), follikuläres Lymphom(FL) und multiples Myelom (MM); IMBRUVICA ist für die Behandlung von CLL und MCL zugelassen; die Marktzulassung für weitere Anwendungszwecke steht noch aus.

Im November 2013 erhielt IMBRUVICA die Zulassung durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von Patienten mit MCL und im Februar 2014 eine vorläufige Zulassung für die Behandlung von CLL-Patienten, die zuvor mindestens eine andere Behandlung erhalten haben. Eine reguläre Zulassung für die Behandlung von CLL folgte im Juli 2014, unter anderem auch als Erstlinientherapie bei Patienten mit 17p-Deletion. IMBRUVICA® ist auch in Israel für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit MCL oder CLL zugelassen, die zuvor mindestens eine andere Therapie durchlaufen haben.

Über CLL

Bei den meisten Patienten tritt CLL üblicherweise als langsam wachsender Blutkrebs der B-Lymphozyten (einer Art von weißen Blutzellen) auf. Das mittlere Alter bei der Diagnose beträgt 72 Jahre, und die Inzidenzraten in Europa liegen bei ungefähr 5,87 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr bei Männern bzw. 4,01 Fällen bei

Frauen.^{[3],[11],[12]} CLL ist eine chronische Krankheit; die mittlere Überlebensrate liegt je nach Krankheitsstufe zwischen 18 Monaten und mehr als zehn Jahren.^[13] Die Krankheit schreitet schließlich immer weiter voran und den Patienten bleiben zunehmend weniger Behandlungsmöglichkeiten. Den Patienten werden oft mehrere Therapiewege gleichzeitig verschrieben, da sie rückfällig und gegenüber den Behandlungen resistent werden.

17p-Deletion (del17p) und TP53-Mutation gehen mit einer aggressiven, behandlungsresistenten Erkrankung einher. Die Anomalie führt zum Verlust der Funktion des wichtigen Gens TP53. TP53 nimmt die Gegenwart abnormaler DNA wahr und löst dann entweder DNA-Reparaturmechanismen oder den Zelltod aus. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Unterdrückung von Tumoren und der wirksamen Anwendung zytotoxischer Chemotherapien.^[4] Ungefähr 5 bis 8 Prozent der Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, zeigen bei der Diagnose eine 17p-Deletion. Die Inzidenz von del17p- und/oder TP53-Mutationen steigt allerdings bei Patienten mit einer rückfälligen oder refraktären Krankheit auf 29 bis 52 Prozent an.^[14] Das mittlere voraussichtliche Überleben von Patienten mit einer del17p- oder TP53-Mutation beträgt nur zwei bis drei Jahre.^[11]

CLL-Zellen finden sich sowohl im Lymphsystem als auch im Blut.^[15] Befinden sich die Krebszellen vorwiegend in den Lymphknoten, so bezeichnet man die Krankheit als kleinzelliges B-Zell-Lymphom (small lymphocytic lymphoma, SLL). CLL und SLL gelten als verschiedene Erscheinungsformen derselben Krankheit, gemäß der Einstufung in der 4. Auflage der *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*.^[16]

Über MCL

MCL gilt als seltene Krankheit, die durch einen hohen ungedeckten Bedarf und kleine Patientenpopulationen gekennzeichnet ist. Sie betrifft weniger als einen von 200.000 Menschen in Europa, und das mittlere Alter bei der Diagnose liegt bei 65 Jahren.^{[17],[18]} MCL tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen und macht 3 bis 10 % der Non-Hodgkin-Lymphome aus.^{[19],[20]} Die mittlere Gesamtüberlebensrate beträgt typischerweise drei bis vier Jahre, und bei Patienten nach dem ersten Rückfall nur ein bis zwei Jahre.^[18] MCL befällt üblicherweise die Lymphknoten, kann sich aber auch in andere Gewebe ausbreiten, etwa ins Knochenmark, die Leber, die Milz und den Magen-Darm-Trakt.^[21] Bei dieser problematischen Krankheit besteht nur geringe Aussichten auf Besserung.

Janssen in der Onkologie

In der Onkologie verfolgen wir das Ziel, einen fundamentalen Wandel des Verständnisses, der Diagnose und der Behandlung von Krebs herbeizuführen, und bekräftigen unser Engagement für die Patienten, die uns inspirieren. Auf der Suche nach innovativen Möglichkeiten, der Herausforderung Krebs zu begegnen, konzentrieren wir uns auf mehrere Behandlungs- und Präventivlösungen. Dabei liegt der Schwerpunkt auf hämatologischen Neoplasien, Prostatakrebs und Lungenkrebs; Krebsunterbrechung mit dem Ziel der Entwicklung von Produkten, die den karzinogenen Prozess unterbrechen; Biomarker, die dabei helfen können, die zielgerichtete, individuell abgestimmte Anwendung unserer Therapien zu begleiten;

sowie eine sichere und wirksame Erkennung und Behandlung von frühen Veränderungen in der Tumor-Mikroumgebung.

Über Janssen

Die Janssen Pharmaceutical Companies von Johnson & Johnson sind um die Behandlung und Lösung der wesentlichsten bislang unerfüllten medizinischen Bedürfnisse bemüht. Die Unternehmen widmen sich den medizinischen Bereichen Onkologie (wie z. B. Multiple Myelome und Prostatakrebs), Immunologie (wie z. B. Psoriasis), Neurowissenschaft (darunter Schizophrenie, Demenz und Schmerzforschung), Infektionskrankheiten (darunter HIV/AIDS, Hepatitis C und Tuberkulose), Herz-Kreislauf- sowie Stoffwechselerkrankungen (darunter Diabetes). Angetrieben von unserem Engagement zum Wohle der Betroffenen entwickeln wir nachhaltige, integrierte Lösungen im Gesundheitswesen. Fußend auf Vertrauen und Transparenz arbeiten wir Hand in Hand mit Akteuren der Gesundheitspflege zusammen. Weitere Informationen finden Sie unter <http://www.janssen-emea.com>. Folgen Sie uns auf <http://www.twitter.com/janssenEMEA>.

(Diese Pressemitteilung enthält bezüglich der Produktentwicklung "zukunftsgerichtete Aussagen" im Sinne des Private Securities Litigation Reform Act 1995. Der Leser wird davor gewarnt, diesen zukunftsgerichteten Aussagen übermäßiges Vertrauen zu schenken. Diese Aussagen basieren auf aktuellen Erwartungen zukünftiger Ereignisse. Sollten sich die zugrundeliegenden Annahmen als fehlerhaft erweisen, oder sollten sich bekannte oder unbekannte Risiken oder Ungewissheiten realisieren, könnte dies dazu führen, dass die tatsächlich eintretenden Ergebnisse wesentlich von den Erwartungen und Prognosen von Janssen-Cilag International NV, anderer Gesellschaften von Janssen Pharmaceutical und/oder Johnson & Johnson abweichen. Zu den Risiken und Ungewissheiten gehören unter anderem: Herausforderungen, die der Entwicklung neuer Produkte innewohnen, einschließlich der Erlangung behördlicher Genehmigungen und Zulassungen; Herausforderungen bei Patenten; Wettbewerb, einschließlich technologischer Fortschritte, neuer Produkte und Patente von Wettbewerbern; Änderungen in den Verhaltens- und Ausgabemustern oder eine finanzielle Notlage von Kunden für Gesundheitsprodukte und -Dienstleistungen, in- und ausländische Reformen im Gesundheitswesen und Änderungen von Gesetzen und Vorschriften; und allgemeine Branchenbedingungen, einschließlich Trends zu Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen. Eine weitergehende Auflistung und Beschreibung dieser Risiken, Ungewissheiten und sonstiger Faktoren findet sich im Jahresbericht von Johnson & Johnson auf Formular 10-K für das Geschäftsjahr mit Abschluss zum 29. Dezember 2013, einschließlich Anhang 99, und in den nachfolgenden Einreichungen der Gesellschaft bei der US-Börsenaufsichtsbehörde SEC (Securities and Exchange Commission). Exemplare dieser Einreichungen stehen online auf <http://www.sec.gov>, <http://www.jnj.com> zur Verfügung oder können bei Johnson & Johnson angefordert werden. Weder Janssen Pharmaceutical Companies noch Johnson & Johnson verpflichten sich dazu, zukunftsgerichtete Aussagen infolge neuer Informationen oder zukünftiger Ereignisse zu aktualisieren.)

QUELLEN

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. Europäische Arzneimittelagentur. Zusammenfassung der Stellungnahme des Ausschusses für Humanarzneimittel. Abrufbar auf: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003791/WC500170191.pdf http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_detail_002142.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Aufgerufen im Oktober 2014.
3. American Cancer Society. What is chronic lymphocytic leukemia? Verfügbar unter: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia-chronic-lymphocytic-what-is-cll>. Letzter Zugriff: Juli 2014
4. Schnaiter A., Stilgenbauer S. 17p Deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. Hematol Oncol Clin N Am 2013;27:289-301.
5. 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.
6. Williams M.E., Dreyling M., Winter J., Muneer S., Leonard J.P. Management of mantle cell lymphoma: key challenges and next steps. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010;10:336-46.
7. Byrd J.C., Brown J.R., O'Brien S., et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 31. Mai 2014 [e-Publikation vor Drucklegung].
8. IMBRUVICA™ (Ibrutinib) Zusammenfassung der Produktmerkmale. Oktober 2014.
9. Wang M.L., 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. Europäische Arzneimittelagentur. How is the medicine expected to work? http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphan/2012/06/human_orphan_001058.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b. Zugriff: September 2014
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 E.M., 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. Stilgenbauer S., Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. Hematology 2010;481-8.
15. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline. Blood. 2013;112(23).
16. Santos F.P.S., O'Brien S. Small Lymphocytic Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Are They the Same Disease? The Cancer Journal. 2012;8(5):396-403.

17. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Semin Cancer Biol* 2011;21:293-8.
18. Leukemia and Lymphoma Society. Mantle cell lymphoma facts. Erhältlich unter:
<http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/lymphoma/pdf/mantlecelllymphoma.pdf> Letzter Zugriff 14. Mai 2013.
19. Swerdlow SH, Campo E, Müller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein M, Thiele J, Vardiman JW, Herausgeber. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008:229-32.
20. Vose, J.M. (2012). Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol.* 87(6): 604-9.
21. Goy A., Bernstein S.H., Kahl B.S., 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.

Presseanfragen: Satu Kaarina Glawe, Mobil: +49(172)294-6264, E-Mail: sglawe@its.jnj.com Investor Relations: Stan Panasewicz, Tel.: +1-732-524-2524 - Louise Mehrotra, Tel.: +1-732-524-6491

PHEM/IBR/0814/0006
October 2014