

Basel, 29. April 2016

CHMP empfiehlt EU-Zulassung für Gazyvaro von Roche für Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom

- **In der Zulassungsstudie reduzierte die Behandlung mit Gazyvaro plus Bendamustin das Risiko für eine Krankheitsverschlechterung oder Tod um 52 Prozent im Vergleich zu Bendamustin allein**

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) gab heute bekannt, dass der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Kommission sich dafür ausgesprochen hat, für Gazyvaro® (Obinutuzumab) in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Bendamustin, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Gazyvaro, die EU-Zulassung als neue Behandlung für Patienten mit follikulärem Lymphom zu erteilen. Diese Empfehlung gilt für Patienten, die nicht auf eine Behandlung mit MabThera® (Rituximab) oder ein Therapieschema unter Einschluss von MabThera angesprochen haben oder bei denen es während einer solchen Behandlung oder bis zu sechs Monate danach zu einer Krankheitsprogression gekommen ist. Jedes Jahr wird in Europa bei etwa 19 000 Menschen die Diagnose follikuläres Lymphom gestellt, der häufigste Typ des indolenten (langsam wachsenden) Non-Hodgkin-Lymphoms.^{1,2} Das follikuläre Lymphom gilt als unheilbar und bei den meisten Betroffenen kommt es wiederholt zu Krankheitsrezidiven.³

«Mit jedem Mal, dass bei einem Patienten mit follikulärem Lymphom die Krankheit fortschreitet, ist sie schwieriger zu behandeln», so Sandra Horning, MD, Chief Medical Officer und Leiterin der globalen Produktentwicklung von Roche. «Ein Fortschreiten der Krankheit erweist sich insbesondere dann als problematisch, wenn eine Behandlung unter Einbezug von MabThera vorausgegangen ist. Dieses positive CHMP-Votum für Gazyvaro bringt uns einen Schritt weiter, eine dringend benötigte neue Therapieoption für Patienten in Europa mit follikulärem Lymphom anbieten zu können.»

Die Empfehlung des CHMP basiert auf Ergebnissen der Phase-III-Studie GADOLIN, deren Auswertung durch eine unabhängige Datenkontrollkommission (IRC) zeigte, dass eine Behandlung mit Gazyva/Gazyvaro plus Bendamustin, gefolgt von Gazyva/Gazyvaro allein, bei Patienten, die nicht auf eine Vorbehandlung mit MabThera/Rituxan angesprochen haben oder bei denen es während oder sechs Monate nach einer solchen

Therapie zu einem Rezidiv kommt, im Vergleich zu Bendamustin allein zu einer Reduktion des Risikos für Krankheitsverschlechterung oder Tod (progressionsfreies Überleben, PFS) um 52 Prozent (HR=0,48, 95-Prozent-KI 0,34-0,68, $p < 0,0001$) führte. Das mediane PFS wurde bei Patienten, die das Therapieschema mit Gazyva/Gazyvaro erhielten, noch nicht erreicht – im Vergleich zu 13,8 Monaten bei Patienten unter Bendamustin allein. Nach Beurteilung der Prüfarzte war das mediane PFS unter der Behandlung mit Gazyva/Gazyvaro mehr als doppelt so lang wie mit Bendamustin allein (29,2 Monate vs. 13,7 Monate; HR=0,48, 95-Prozent-KI 0,35-0,67, $p < 0,0001$).

Aufgrund dieser positiven Empfehlung des CHMP wird erwartet, dass die Europäische Kommission in den nächsten Monaten eine endgültige Entscheidung über die Zulassung von Gazyvaro fällen wird. Gazyvaro ist in der EU bereits zugelassen in Kombination mit Chlorambucil für Patienten mit bisher unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und Begleitkrankheiten, für die eine Therapie mit voller Fludarabin-Dosis nicht geeignet ist. Diese Zulassung wurde auf der Basis von Daten aus der Zulassungsstudie CLL11 erteilt, in der sich die Kombination Gazyva/Gazyvaro plus Chlorambucil im Direktvergleich mit MabThera/Rituxan plus Chlorambucil bzw. Chlorambucil allein als besser wirksam erwies.

Gazyvaro ist ausserhalb der EU und der Schweiz als Gazyva® auf dem Markt. Im Februar 2016 erteilte die Arzneimittelbehörde FDA in den USA auf Grundlage der Ergebnisse der GADOLIN-Studie die Zulassung für Gazyva in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyva-Monotherapie, für Patienten mit follikulärem Lymphom, die nicht auf eine Rituxan®-haltige Behandlung angesprochen haben oder deren Erkrankung nach einer solchen Behandlung erneut auftrat.

Über die GADOLIN-Studie

Bei GADOLIN (NCT01059630; GA04753g) handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, zweiarmige Phase-III-Studie zur Beurteilung von Gazyva/Gazyvaro plus Bendamustin, gefolgt von Gazyva/Gazyvaro allein, bis zur Krankheitsprogression oder für die Dauer von bis zu zwei Jahren im Vergleich zu einer Bendamustin-Monotherapie. An der GADOLIN-Studie nahmen 396 Patienten mit indolentem (langsam wachsendem) Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) teil, darunter 321 Patienten mit follikulärem Lymphom, deren Erkrankung während oder sechs Monate nach einer Vorbehandlung mit MabThera/Rituxan weiter fortgeschritten war. Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS), bestimmt von einem IRC. Die sekundären Endpunkte umfassen PFS, bestimmt von den Prüfarzten, bestes Gesamtansprechen (BOR), vollständiges Ansprechen (CR), partielles Ansprechen (PR), Ansprechdauer, Gesamtüberleben (OS) und Sicherheitsprofil. Die Ergebnisse bei follikulärem Lymphom zeigten:

- Die Behandlung mit Gazyva/Gazyvaro verbesserte das PFS nach Beurteilung des IRC im Vergleich zur Bendamustin-Monotherapie (HR=0,48, 95-Prozent-KI 0,34-0,68, $p < 0,0001$). Das mediane PFS wurde bei den mit Gazyva/Gazyvaro behandelten Patienten nicht erreicht, während es unter Bendamustin allein 13,8 Monate betrug.
- Das von den Prüfern bestimmte PFS entsprach dem vom IRC bestimmten. Die Prüfer beobachteten mit Gazyva/Gazyvaro ein mehr als doppelt so langes PFS als mit Bendamustin allein (29,2 Monate vs. 13,7 Monate; HR=0,48, 95-Prozent-KI 0,35-0,67, $p < 0,0001$).
- Gazyva/Gazyvaro reduzierte das Sterberisiko (OS) im Vergleich zur Bendamustin-Monotherapie um 38 Prozent, wie eine Post-hoc-Analyse acht Monate nach der primären Analyse ergab (HR=0,62, 95-Prozent-KI 0,39-0,98). Das mediane OS wurde bisher in keinem der Studienarme erreicht.
- Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom Grad 3–4, die mit Gazyva/Gazyvaro plus Bendamustin häufiger (mindestens 2 Prozent oder mehr) auftraten als mit Bendamustin allein, waren niedrige Leukozytenwerte (Neutropenie: 33 Prozent vs. 26 Prozent), infusionsbedingte Reaktionen (11 Prozent vs. 6 Prozent) und Harnwegsinfektionen (3 Prozent vs. 0 Prozent).

Über Gazyva/Gazyvaro (Obinutuzumab)

Gazyva/Gazyvaro ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler Antikörper, der an CD20 bindet, ein Protein, das nur auf B-Zellen vorkommt. Gazyva/Gazyvaro bewirkt, dass B-Zellen gezielt angegriffen und zerstört werden, und zwar sowohl direkt als auch im Zusammenwirken mit dem körpereigenen Immunsystem. Gazyva/Gazyvaro ist derzeit in mehr als 70 Ländern in Kombination mit Chlorambucil für Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie zugelassen. Die Zulassung basierte auf der CLL11-Studie, die bei mehreren klinischen Endpunkten wie PFS, Gesamtansprechrate (ORR), Rate des vollständigen Ansprechens (CR) und minimale Resterkrankung (MRD) im Direktvergleich mit MabThera/Rituxan plus Chlorambucil bzw. Chlorambucil allein signifikante Verbesserungen mit Gazyva/Gazyvaro plus Chlorambucil zeigte. Gazyva ist in den USA in Kombination mit Bendamustin für Patienten mit follikulärem Lymphom zugelassen, gestützt auf die Ergebnisse der GADOLIN-Studie. Ausserhalb der EU und der Schweiz ist Gazyvaro als Gazyva auf dem Markt.

Gazyva/Gazyvaro wird in einem breit angelegten klinischen Entwicklungsprogramm geprüft, unter anderem in den Phase-III-Studien GOYA und GALLIUM. In der GOYA-Studie wird Gazyva/Gazyvaro direkt mit MabThera/Rituxan plus einer CHOP-Chemotherapie bei der Erstlinienbehandlung des diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) verglichen. Die GALLIUM-Studie dient zum Direktvergleich von Gazyva/Gazyvaro plus Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyva/Gazyvaro-Erhaltungstherapie, mit MabThera/Rituxan plus Chemotherapie, gefolgt von einer MabThera/Rituxan-Erhaltungstherapie, bei der Erstlinienbehandlung des

indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms (iNHL). Weitere Kombinationsstudien bei verschiedenen Blutkrebsarten, in denen Gazyva/Gazyvaro mit anderen zugelassenen oder experimentellen Wirkstoffen, unter anderem mit Krebsimmuntherapien und kleinmolekularen Inhibitoren geprüft wird, sind geplant oder in Gang.

Über das folliculäre Lymphom

Das folliculäre Lymphom ist die häufigste indolente (langsam wachsende) Form des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) und macht etwa einen von fünf NHL-Fällen aus.¹ Es gilt als unheilbar und Rezidive sind häufig. In Europa wird diese Erkrankung jedes Jahr bei etwa 19.000 Menschen festgestellt.² Man schätzt, dass weltweit jedes Jahr bei über 75.000 Menschen ein folliculäres Lymphom diagnostiziert wird.²

Über Roche in der Hämatologie

Roche entwickelt seit über 20 Jahren Medikamente, die in der Hämatologie neue Behandlungsmassstäbe setzen. Heute investieren wir mehr als je zuvor in unser Bestreben, innovative Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Blutkrankheiten zu entwickeln. Ausser den bereits zugelassenen Medikamenten MabThera®/Rituxan® (Rituximab), Gazyva®/Gazyvaro® (Obinutuzumab) und, in Zusammenarbeit mit AbbVie, Venclexta (Venetoclax) hat Roche weitere Prüfmedikamente für hämatologische Erkrankungen in der Pipeline, darunter einen Anti-PDL1-Antikörper (Atezolizumab/MPDL3280A), ein Anti-CD79b-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Polatuzumab-Vedotin/RG7596) und einen kleinmolekularen MDM2-Antagonisten (Idasanutlin/RG7388). Das Engagement von Roche zur Entwicklung neuer Wirkstoffe für die Hämatologie geht jedoch über die Onkologie hinaus, wie die Entwicklung des Prüfmedikaments Emicizumab (ACE910) für die Behandlung von Hämophilie A zeigt.

Über Roche

Roche ist ein globales Unternehmen mit Vorreiterrolle in der Erforschung und Entwicklung von Medikamenten und Diagnostika und ist darauf fokussiert, Menschen durch wissenschaftlichen Fortschritt ein besseres, längeres Leben zu ermöglichen.

Roche ist das grösste Biotech-Unternehmen weltweit mit differenzierten Medikamenten für die Onkologie, Immunologie, Infektionskrankheiten, Augenheilkunde und Erkrankungen des Zentralnervensystems. Roche ist auch der bedeutendste Anbieter von In-vitro-Diagnostika und gewebebasierten Krebstests und ein Pionier im Diabetesmanagement. Dank der Kombination von Pharma und Diagnostika unter einem Dach ist Roche führend in der Personalisierten Medizin – einer Strategie mit dem Ziel, jedem Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen.

Seit der Gründung im Jahr 1896 erforscht Roche bessere Wege, um Krankheiten zu verhindern, zu erkennen und zu behandeln und leistet einen nachhaltigen Beitrag zur gesellschaftlichen Entwicklung. Auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation stehen heute 29 von Roche entwickelte Medikamente, darunter lebensrettende Antibiotika, Malariamittel und Krebsmedikamente. Ausgezeichnet wurde Roche zudem bereits das siebte Jahr in Folge als das nachhaltigste Unternehmen innerhalb der Pharma-, Biotechnologie- und Life-Sciences-Branche im Dow Jones Sustainability Index.

Die Roche-Gruppe mit Hauptsitz in Basel, Schweiz ist in über 100 Ländern tätig und beschäftigte 2015 weltweit über 91 700 Mitarbeitende. Im Jahr 2015 investierte Roche CHF 9,3 Milliarden in Forschung und Entwicklung und erzielte einen Umsatz von CHF 48,1 Milliarden. Genentech in den USA gehört vollständig zur Roche-Gruppe. Roche ist Mehrheitsaktionär von Chugai Pharmaceutical, Japan. Weitere Informationen finden Sie unter www.roche.com.

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

Medienstelle Roche-Gruppe

Telefon: +41 -61 688 8888 / E-Mail: roche.mediarelations@roche.com

- Nicolas Dunant (Leiter)
- Catherine Dürr
- Ulrike Engels-Lange
- Nicole Rüppel
- Anja von Treskow

Literatur

¹ Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW: Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 380 (9844): 848-57, 2012

² Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop.html.asp?selection=224900&title=World&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute (accessed on 14/03/2016)

³ Marcus R, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 105(4): 1417-23