



Bayer AG
Communications
51368 Leverkusen
Deutschland
Tel. +49 214 30-1
media.bayer.de

Presse-Information

Plenarsitzung beim AACR-Jahreskongress 2021:

Kombination von Copanlisib und Rituximab verlängert progressionsfreies Überleben von Patienten mit rezidivierten indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen signifikant

- Copanlisib ist der erste PI3K-Inhibitor, der in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit rezidivierten indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (iNHL) eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Rituximab und Placebo zeigt
 - Die Phase-III-Studie CHRONOS-3 zeigte, dass die Kombination von Copanlisib und Rituximab das Risiko einer Krankheitsprogression oder der Mortalität bei Patienten mit iNHL um 48% reduzierte
 - Die starke Senkung des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos wurde bei allen in der Studie vordefinierten iNHL-Subtypen beobachtet
 - Das Profil der unerwünschten Ereignisse (UE) im Zusammenhang mit der Kombination von Copanlisib und Rituximab war kontrollierbar und stimmte weitgehend mit früheren Daten zu Copanlisib und Rituximab als Einzeltherapien überein
 - Bayer ist mit Gesundheitsbehörden weltweit zu den Daten aus CHRONOS-3 in Kontakt
-

Abstract: CT001

Berlin, 10. April 2021 – Die Ergebnisse aus der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie CHRONOS-3 zeigen eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) durch die Kombination von Copanlisib, dem einzigen intravenös verabreichten pan-Klasse-I-Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinasen (PI3K), und Rituximab bei Patienten mit rezidiviertem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL). Bei den mit dieser Kombination behandelten Patienten ging das Risiko der Krankheitsprogression oder der Mortalität um 48% zurück (HR=0,52, p=0,000002) im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo und

Rituximab behandelt wurden. Das mediane PFS betrug 21,5 Monate in der Kombinationsgruppe im Vergleich zu 13,8 Monaten in der Kontrollgruppe. Die starke Senkung des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos wurde bei allen in der Studie vordefinierten iNHL-Subtypen beobachtet. Dazu gehören das folliculäre Lymphom (FL; HR=0,580), das Marginalzonen-Lymphom (MZL; HR=0,475), das kleinzellige lymphozytische Lymphom (SLL; HR=0,243) und das lymphoplasmazytoide Lymphom/die Waldenström-Makroglobulinämie (LPL/WM; HR=0,443). Das Profil der unerwünschten Ereignisse (UE) im Zusammenhang mit der Kombinationstherapie stimmte weitgehend mit den zuvor veröffentlichten Daten über die einzelnen Wirkstoffe der Kombinationstherapie überein, und es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Diese Daten wurden am 10. April in einer Plenarsitzung für klinische Studien beim virtuellen [Jahreskongress 2021 der American Association for Cancer Research \(AACR\)](#) vorgestellt and gleichzeitig in *The Lancet Oncology* veröffentlicht.

Copanlisib ist derzeit in den USA, Israel und Taiwan unter dem Handelsnamen Aliqopa™ für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem folliculärem Lymphom (FL) zugelassen, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben; außerhalb dieser Märkte ist das Produkt noch nicht zugelassen.

„Die signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos durch die Kombination von Copanlisib und Rituximab, die wir in CHRONOS-3 sehen, bedeutet einen dringend benötigten Fortschritt in der Behandlung von rezidivierten indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen“, sagte Pier Luigi Zinzani, M.D., Ph.D., Institut für Hämatologie und medizinische Onkologie der Universität Bologna in Italien.

„Copanlisib ist der erste PI3K-Inhibitor, der in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Rituximab und Placebo eine breite und überlegene Wirksamkeit mit kontrollierbarem Sicherheitsprofil bei Patienten mit rezidiviertem iNHL in allen vordefinierten Subtypen zeigt“, sagte Dr. Scott Z. Fields, Senior Vice President und Leiter der Onkologie-Entwicklung bei Bayer. „Da Copanlisib als intermittierende intravenöse Infusion verabreicht wird, treten behandlungseinschränkende Nebenwirkungen, wie sie mit anderen verfügbaren oralen PI3K-Inhibitoren beobachtet wurden, nicht häufig auf. Beispiele dafür sind schwere gastrointestinale Toxizitäten und immunvermittelte Ereignisse. Die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil unterstreichen das Potenzial dieser Kombination als neuartige, stark wirksame Option für Patienten mit iNHL, und wir freuen uns darauf, die Gespräche mit Zulassungsbehörden weltweit voranzubringen.“

Zusätzlich beim AACR vorgestellte Daten aus CHRONOS-3

Neben dem primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS) wurden auch Daten über die sekundären Endpunkte der Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) und der Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate, CRR) vorgestellt. Die ORR für die Kombination von Copanlisib und Rituximab lag bei 80,8% gegenüber 47,7% bei Rituximab und Placebo, und bei 33,9% bzw. 14,6% der Patienten wurde ein vollständiges Ansprechen erzielt.

Von den an der Studie beteiligten Patienten mit rezidierten iNHL hatten 60% FL, 20,7% MZL, 10,9% SLL und 8,3% LPL/WM. Weitere Analysen der beim AACR präsentierten und in *The Lancet Oncology* veröffentlichten Subtypen zeigten, dass die Kombination von Copanlisib und Rituximab bei allen in der Studie vordefinierten iNHL-Subtypen zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Ansprechens führte. Patienten, die mit der Kombination von Copanlisib und Rituximab behandelt wurden, zeigten außerdem einen frühen und dauerhaften klinischen Vorteil im Vergleich zur Monotherapie mit Rituximab.

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAEs) in allen Graden, die bei über 20% der Patienten bei der Kombination von Copanlisib und Rituximab beobachtet wurden, waren Hyperglykämie (69,4%) und Bluthochdruck (49,2%), die in Zusammenhang mit den Infusionen auftraten und vorübergehend und kontrollierbar waren, sowie Durchfall (33,6%), Neutropenie (20,8%), Übelkeit (22,5%) und Fieber (20,5%). Die Abbruchrate aufgrund von TEAEs lag bei 32% im Kombinationsarm und 8% im Kontrollarm und entsprach dem Sicherheitsprofil, das zuvor für Copanlisib und Rituximab als Monotherapien berichtet wurde. Das legt nahe, dass Copanlisib und Rituximab zur Behandlung von Patienten mit rezidiertem iNHL kombiniert werden können, ohne das Gesamtsicherheitsprofil der einzelnen Wirkstoffe zu beeinträchtigen.

Über CHRONOS-3

CHRONOS-3 (NCT02367040)¹ ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, an der 458 Patienten teilnahmen. Die Studie bewertet die Wirksamkeit und Sicherheit von Copanlisib in Kombination mit Rituximab gegenüber Placebo in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit rezidiertem indolentem NHL, die zuvor mindestens eine oder mehrere Therapielinien erhalten haben. Die Patienten wurden im

Verhältnis 2:1 randomisiert. In die Studie eingeschlossene histologische Subtypen waren folliculäres Lymphom (FL), kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL), lymphoplasmazytoidales Lymphom/Waldenström-Makroglobulinämie (LPL/WM) und Marginalzonen-Lymphom (MZL).

Die Patienten mussten nach der letzten Therapie mit Rituximab, Rituximab Biosimilars oder monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern (z. B. Obinutuzumab) einen Rückfall erlitten haben (andere frühere Behandlungslinien nach Rituximab waren zulässig). Außerdem musste entweder ein behandlungsfreies Intervall von ≥ 12 Monaten nach Abschluss der letzten Rituximab-haltigen Behandlung vergangen sein oder die Patienten waren nicht bereit, eine Chemotherapie durchführen zu lassen, bzw. eine Chemotherapie war aufgrund von Alter, Komorbiditäten und/oder Resttoxizität kontraindiziert. Copanlisib wurde an den Tagen 1, 8 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus verabreicht, zusätzlich zu Rituximab, das wöchentlich während Zyklus 1 an den Tagen 1, 8, 15 und 22 und dann am Tag 1 der Zyklen 3, 5, 7 und 9 verabreicht wurde.

Über das Non-Hodgkin-Lymphom

Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) umfasst eine sehr heterogene Gruppe chronischer Erkrankungen mit schlechter Prognose. NHL ist mit fast 510.000 diagnostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2018 die häufigste hämatologische Tumorerkrankung und die zehnthäufigste Krebsart auf der Welt. Jährlich sterben weltweit etwa 250.000 Menschen daran.

Indolente NHL umfassen mehrere Subtypen, einschließlich folliculärem Lymphom (FL), Marginalzonen-Lymphom (MZL), kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL), lymphoplasmazytoidem Lymphom/Waldenström-Makroglobulinämie (LPL/WM). Die Krankheit schreitet normalerweise langsam voran, doch sie kann mit der Zeit aggressiver werden. Trotz der Fortschritte bei der Behandlung besteht weiterhin Bedarf an verbesserten Behandlungsoptionen für das rezidierte oder refraktäre Stadium der Krankheit. Nach dem Ansprechen auf die Ersttherapie nehmen die Ansprechraten und die Dauer des Ansprechens mit den nachfolgenden Therapielinien ab, so dass für Patienten mit fortgeschrittener Krankheit nach wie vor ein hoher Bedarf an neuen Behandlungsoptionen besteht.

Über Copanlisib

Copanlisib ist von Bayer entwickelt und der einzige pan-Klasse-I-Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinasen (PI3K) mit Aktivität gegen alle vier Isoformen, einschließlich der in malignen B-Zellen exprimierten PI3K-alpha- und PI3K-delta-Isoformen. Es ist auch der einzige PI3K-Inhibitor, der intermittierend intravenös verabreicht wird. Der Wirkstoff hemmt den PI3K-Signalweg in Tumorzellen effektiv bei gleichzeitiger Begrenzung der Toxizität an gesunden Zellen. Der PI3K-Signalweg ist am Wachstum, am Überleben und am Stoffwechsel von Zellen beteiligt, und bei verschiedenen soliden und hämatologischen Tumorarten einschließlich aller Subtypen von iNHL kommt es zu einer aberranten Aktivierung dieses Signalwegs. Seine Fehlregulation spielt eine wichtige Rolle beim follikulären Lymphom.

Copanlisib ist derzeit unter dem Markennamen Aliqopa™ in den USA, Israel und Taiwan zugelassen; in anderen Märkten ist das Produkt nicht zugelassen. Die Zulassungen basierten auf einer Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) von 59% mit vollständigem Ansprechen (Complete Responses, CR) in 14% der Fälle in der einarmigen Open-Label-Phase-II-Studie CHRONOS-1 (NCT01660451) für die Copanlisib-Monotherapie. An dieser Studie nahmen 104 erwachsene Patienten mit follikulärem B-Zell-NHL teil, bei denen nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien ein Rückfall eingetreten war.² Die aktualisierten Daten für CHRONOS-1, die 2020 im *American Journal of Hematology* veröffentlicht wurden, zeigten eine ORR von 59% mit 20% CR bei Patienten mit follikulärem B-Zell-NHL.³ In den USA und China hat der Wirkstoff außerdem auf der Grundlage der klinischen Daten von MZL-Patienten, die an der CHRONOS-1-Studie teilnahmen, den Status einer „Breakthrough therapy designation (BTD)“ für Marginalzonenlymphome (MZL) zur Beschleunigung des Zulassungsverfahrens erhalten.

Zu den Daten aus CHRONOS-3 ist Bayer mit Gesundheitsbehörden weltweit im Gespräch.

Onkologie bei Bayer

Mit dem Ziel, das Leben von Menschen zu verbessern, arbeitet Bayer an der Erweiterung seines Portfolios für innovative Behandlungen. Der Forschungsansatz des Unternehmens priorisiert Ansätze, die das Potenzial haben, das Leben von Menschen mit Krebs zu verbessern und zu verlängern. Der Onkologiebereich bei Bayer umfasst fünf zugelassene Präparate sowie weitere Wirkstoffe in verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung.

Bayer konzentriert seine Forschungsaktivitäten auf neuartige Ansätze aus den folgenden Plattformen: Onkogene Signalwege, gezielte Alpha-Therapien und Immuno-Onkologie. In allen Schwerpunktbereichen sind verschiedene Prostatakrebstherapien auf dem Markt oder in der Entwicklung mit dem Ziel, das Überleben zu verlängern und gleichzeitig die Nebenwirkungen der Behandlung in den verschiedenen Stadien der Erkrankung zu begrenzen. Ein weiterer Schwerpunkt bei Bayer liegt auf innovativen onkologischen Präzisionsbehandlungen, dazu gehören ein zugelassener TRK-Inhibitor zur Behandlung von Tumoren mit *NTRK*-Genfusion, und ein weiterer noch in Entwicklung befindlicher TRK-Inhibitor.

Über Bayer

Bayer ist ein weltweit tätiges Unternehmen mit Kernkompetenzen auf den Life-Science-Gebieten Gesundheit und Ernährung. Mit seinen Produkten und Dienstleistungen will das Unternehmen Menschen nützen und die Umwelt schonen, indem es zur Lösung grundlegender Herausforderungen einer stetig wachsenden und alternden Weltbevölkerung beiträgt. Bayer verpflichtet sich dazu, mit seinen Geschäften einen wesentlichen Beitrag zur nachhaltigen Entwicklung zu leisten. Gleichzeitig will der Konzern seine Ertragskraft steigern sowie Werte durch Innovation und Wachstum schaffen. Die Marke Bayer steht weltweit für Vertrauen, Zuverlässigkeit und Qualität. Im Geschäftsjahr 2020 erzielte der Konzern mit rund 100.000 Beschäftigten einen Umsatz von 41,4 Milliarden Euro. Die Ausgaben für Forschung und Entwicklung beliefen sich bereinigt um Sondereinflüsse auf 4,9 Milliarden Euro. Weitere Informationen sind im Internet zu finden unter www.bayer.de

Ansprechpartnerin:

Anna Koch, Tel. +49 30 468-15942

E-Mail: anna.koch@bayer.com

Ansprechpartner für Investoren:

Bayer Investor Relations Team, Tel. +49 214 30-72704

E-Mail: ir@bayer.com

www.bayer.com/de/investoren/ir-team

Mehr Informationen finden Sie unter <https://pharma.bayer.com/>

Folgen Sie uns auf Facebook: www.facebook.com/pharma.bayer

Folgen Sie uns auf Twitter: [@BayerPharma](#)

ko (2021-0064)

Zukunftsgerichtete Aussagen

Diese Presse-Information kann bestimmte in die Zukunft gerichtete Aussagen enthalten, die auf den gegenwärtigen Annahmen und Prognosen der Unternehmensleitung von Bayer beruhen. Verschiedene bekannte wie auch unbekannte Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse, die Finanzlage, die Entwicklung oder die Performance der Gesellschaft wesentlich von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen. Diese Faktoren schließen diejenigen ein, die Bayer in veröffentlichten Berichten beschrieben hat. Diese Berichte stehen auf der Bayer-Webseite www.bayer.de zur Verfügung. Die Gesellschaft übernimmt keinerlei Verpflichtung, solche zukunftsgerichteten Aussagen fortzuschreiben und an zukünftige Ereignisse oder Entwicklungen anzupassen.

¹ ClinicalTrials.gov. Copanlisib and Rituximab in Relapsed Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (iNHL) (CHRONOS-3). Online verfügbar: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02367040>. Letzter Zugriff: März 2021.

² ClinicalTrials.gov. Open-label, Uncontrolled Phase II Trial of Intravenous PI3K Inhibitor BAY80-6946 in Patients With Relapsed, Indolent or Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas. Online verfügbar: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01660451>. Letzter Zugriff: März 2021.

³ Dreyling, M.; Santoro, A.; Mollica, L.; Leppa, S.; Follows, G.; Lenz, G.; Kim, W.S.; Nagler, A.; Dimou, M.; Demeter, J.; Ozcan, M.; Kosinova, M.; Bouabdallah, K.; Morschhauser, F.; Stevens, D.A.; Trevarthen, D.; Munoz, J.; Rodrigues, L.; Hiemeyer, F.; Miriyala, A.; Garcia-Vargas, J.; Childs, B.H.; Zinzani, P.L. *Am. J. Hematol.* 2020, 95, 362-371. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study.