

Basel, 13. Juni 2008

## **Neue Daten zeigen: Actemra ist das erste und einzige biologische Arzneimittel, das der bisherigen Standardbehandlung bei rheumatoider Arthritis überlegen ist**

Zwei neue internationale Studien zeigen ausserdem hohe Remissionsraten bei Patienten unter Actemra

Basel, den 13. Juni 2008. Das neue Medikament Actemra gegen rheumatoide Arthritis (Tocilizumab) hat sich der bisherigen Standardbehandlung mit Methotrexat (MTX) als überlegen gezeigt. Mit Actemra wurde nach 6 Monaten eine stärkere Reduktion der Zeichen und Symptome (z.B. geschwollene und schmerzhaft Gelenke) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erreicht.<sup>1</sup> Mit diesem positiven Resultat erweist sich Actemra als die erste und einzige biologische Therapie, die eine Überlegenheit gegenüber MTX erreicht hat.

Ausserdem erreichten mit Actemra fast dreimal so viele Patienten eine Remission, das heisst ein Nachlassen der Krankheitssymptome (definiert als ein Wert von  $<2,6$  für den weltweit anerkannten Bewertungsscore DAS28),<sup>2</sup> dem letztendlichen Behandlungsziel bei dieser bislang unheilbaren Erkrankung.<sup>1</sup> Das Resultat ist insofern signifikant, als die rheumatoide Arthritis (RA) eine behindernde, dauerhafte Erkrankung ist und die heute verfügbaren Medikamente wenig Hoffnung auf eine Remission oder gar Heilung geben – weshalb dringend neue Behandlungsmöglichkeiten benötigt werden.

William M. Burns, CEO der Division Pharma von Roche: “Die jüngsten Studiendaten sind eine ermutigende Nachricht für Patienten, die an den verheerenden Folgen der rheumatoiden Arthritis leiden. Als erstes und einziges biologisches Medikament, das sich der heutigen Standardtherapie bei der Frühbehandlung der RA als überlegen erwiesen hat, wird Actemra noch mehr Patienten eine Linderung ihrer belastenden Symptome verschaffen. Zudem eröffnet Actemra den Patienten eine bessere Chance für eine frühzeitige und dauerhafte Remission.”

Die Daten der AMBITION-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Actemra (8 mg/kg) im Vergleich zu Methotrexat (MTX) bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis werden heute auf der Tagung der European League Against Rheumatism (EULAR) präsentiert. Die Studie zeigte, dass nach 24-wöchiger Behandlung mit Actemra signifikant mehr Patienten eine 20%ige Besserung<sup>3</sup> ihrer Symptome

(ACR20: 70% vs. 53%) erreichten.<sup>1</sup> Bisher war nach 24 Wochen keine biologische Therapie in Bezug auf diesen wichtigen klinischen Parameter wirksamer als MTX. Zudem erreichten mit Actemra als Monotherapie im Vergleich zu MTX fast dreimal so viele Patienten eine Remission (34% vs. 12%).<sup>1</sup> Vor allem aber hatten die Patienten in AMBITION mit Actemra eine kürzere Krankheitsdauer als in früheren Studien. Die meisten Patienten waren zuvor noch nicht mit MTX behandelt worden, und viele hatte noch keine krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) erhalten.<sup>1</sup>

“Wir sind stark ermutigt durch die Resultate der AMBITION-Studie, die zum ersten Mal zeigt, dass die Behandlung mit einem einzigen biologischen Arzneimittel der Therapie mit Methotrexat nach sechs Monaten überlegen ist,” sagte Graeme Jones, M.D., leitender Prüfarzt der AMBITION-Studie und Ausserordentlicher Professor an der Universität von Tasmanien in Hobart, Australien. “Insgesamt belegen diese überzeugenden Ergebnisse erneut die Wirksamkeit und Sicherheit von Actemra bei der Behandlung der chronischen Zeichen und Symptome der rheumatoiden Arthritis, die das Leben der Patienten so dramatisch verändern.”

#### **RADIATE-Studie zeigt, dass Actemra bei schwer behandelbaren Patienten wirksam ist**

Die Daten einer zweiten Studie mit Actemra, der RADIATE-Studie, die ebenfalls in Paris präsentiert und in dieser Woche online im Internet in den *Annals of Rheumatic Diseases* veröffentlicht werden, zeigen, dass Actemra auch bei schwer zu behandelnden Patienten wirksam ist, die auf Therapien gegen den Tumornekrosefaktor (Anti-TNF-Medikamente), eine häufig eingesetzte Klasse von Medikamenten gegen RA, ungenügend angesprochen haben<sup>4</sup>. Dreissig Prozent der Patienten, die mit Actemra in Kombination mit MTX behandelt wurden, erreichten eine Krankheitsremission (DAS28 <2,6), verglichen mit 1,6% der Patienten, die mit MTX allein behandelt wurden.<sup>4</sup> Die Studie zeigte auch, dass mit Actemra signifikant mehr Patienten nach 24-wöchiger Behandlung eine Reduktion ihrer Zeichen und Symptome erreichten (ACR20: 50% vs. 10%).<sup>4</sup> Dieses Resultat war deshalb so bemerkenswert, weil 12-18% der Studienpopulation auf drei oder mehr frühere Anti-TNF-Therapien nicht angesprochen hatten,<sup>4</sup> und diese Patienten daher nur wenig Hoffnung auf eine weitere Linderung ihrer Symptome durch diese herkömmlichen Medikamente hatten.

Professor Paul Emery von der Abteilung für Rheumatologie an der Universität Leeds, leitender Prüfarzt: “Diese Studienergebnisse sind sehr vielversprechend für Patienten mit rheumatoider Arthritis, die verschiedene Behandlungsmöglichkeiten benötigen, vor allem wenn sie mit Anti-TNF-Therapien keine ausreichende Schmerz- und Symptomlinderung erreicht haben.”

### **Einheitliche Remissionsdaten**

Die Remissionsraten aus den Studien AMBITION und RADIATE entsprechen insofern den Ergebnissen früherer Studien, als fast ein Drittel der Patienten unabhängig von der Krankheitsdauer oder der früheren Behandlung eine Remission erreichte.<sup>5</sup> Mehr als 4000 RA-Patienten in 41 Ländern, einschliesslich Europas und der USA, wurden in das klinische Studienprogramm für Actemra, eines der grössten klinischen Studienprogramme der Phase III, das je für eine biologische Therapie durchgeführt wurde, aufgenommen.

### **Über die AMBITION-Studie**

Die Phase-III-Studie AMBITION (Actemra versus Methotrexate double-Blind Investigative Trial In mONotherapy) war eine zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 673 Patienten zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Actemra (8 mg/kg) verglichen mit MTX bei Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer RA, einschliesslich eines hohen Anteils von Patienten im Frühstadium der Krankheit. Der primäre Endpunkt war die Nichtunterlegenheit mit anschliessender Überlegenheit von Actemra in Bezug auf das ACR20-Ansprechen nach 24 Wochen verglichen mit MTX. Die Studie fand in 252 Zentren in 18 Ländern statt.

In der AMBITION-Studie erreichten 70%, 44% und 28% der Patienten im Monotherapie-Arm mit ACTEMRA (8 mg/kg) ein ACR20, ACR50 bzw. ACR70, verglichen mit 53%, 34% bzw. 15% der mit MTX allein behandelten Patienten.<sup>1</sup> Eine Krankheitsremission (DAS28 <2,6) zeigte sich bei 34% der Actemra-Patienten gegenüber 12% der Patienten in der Kontrollgruppe.<sup>1</sup>

### **Über die RADIATE-Studie**

Die Phase-III-Studie RADIATE (Research on Actemra Determining efficacy after Anti-TNF FailurEs) war eine dreiarmige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Reduktion der Zeichen und Symptome bei der Behandlung mit Actemra (8 mg/kg oder 4 mg/kg) in Kombination mit MTX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die auf mindestens eine Anti-TNF-Therapie ungenügend angesprochen hatten. Diese Patientengruppe hat typischerweise eine therapieresistentere Erkrankung und ist schwieriger zu behandeln. Die Studie umfasste 499 Patienten, die in drei Behandlungsgruppen randomisiert wurden, und wurde an 128 Studienzentren in 13 Ländern durchgeführt. Jede Patientengruppe erhielt entweder Actemra in einer Dosierung von 8 mg/kg oder 4 mg/kg oder ein Placebo zusätzlich zu 10-25 mg MTX wöchentlich.

In der RADIATE-Studie erreichten 50%, 29% und 12% der RA-Patienten, die mit ACTEMRA (8 mg/kg) plus

MTX behandelt wurden, ein ACR20, ACR50 bzw. ACR70, verglichen mit 10%, 4% bzw. 1% der Patienten, die Placeboinfusionen plus MTX wöchentlich erhielten.<sup>4</sup> Die Behandlung mit Actemra und MTX zeigte sogar bei Patienten, bei denen drei Anti-TNF-Therapien versagt hatten, einen signifikanten klinischen Vorteil. Des Weiteren war bei 30% der Patienten unter Actemra eine Remission der Krankheit (DAS28 <2,6) zu beobachten, verglichen mit 1,6% der Patienten in der Kontrollgruppe.<sup>4</sup>

### **Über Actemra**

Actemra entstammt der Forschung von Chugai und wird weltweit zusammen mit Chugai entwickelt. Actemra ist der erste humanisierte monoklonale Antikörper gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor. Die therapeutischen Ergebnisse von Actemra wurden in einem umfassenden klinischen Entwicklungsprogramm mit fünf Phase-III-Studien beurteilt. Alle fünf Studien haben ihre primären Endpunkte erreicht. Die Zulassung für Actemra in den USA und Europa ist bereits beantragt. Im Juni 2005 wurde Actemra von Chugai zur Behandlung von Patienten mit Castleman-Syndrom in Japan eingeführt. Im April 2008 erhielt Actemra von den japanischen Behörden die Zulassung für zusätzliche Indikationen. Dabei handelt es sich um rheumatoide Arthritis, die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis sowie die systemisch beginnende juvenile idiopathische Arthritis.

Actemra ist allgemein gut verträglich. Das Sicherheitsprofil von Actemra ist in allen weltweiten klinischen Studien insgesamt einheitlich. Die häufigsten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Bluthochdruck. Wie bei anderen biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) wurde bei einigen Patienten, die mit Actemra behandelt wurden, über schwerwiegende Infektionen und Überempfindlichkeitsreaktionen einschliesslich einiger Fälle von Anaphylaxie berichtet. Bei einigen Patienten wurde ein Anstieg der Leber-Transaminasen (ALT und AST) beobachtet. Diese erhöhten Leberwerte waren im Allgemeinen jedoch leicht ausgeprägt und reversibel, und es waren keine Leberschädigungen oder Auswirkungen auf die Leberfunktion zu beobachten.

### **Über Roche**

Roche mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, ist ein global führendes, forschungsorientiertes Healthcare-Unternehmen in den Bereichen Pharma und Diagnostika. Als weltweit grösstes Biotech-Unternehmen trägt Roche mit innovativen Produkten und Dienstleistungen, die der Früherkennung, Prävention, Diagnose und Behandlung von Krankheiten dienen, auf breiter Basis zur Verbesserung der Gesundheit und Lebensqualität von Menschen bei. Roche ist der weltweit bedeutendste Anbieter von In-vitro-Diagnostika sowie von Krebs- und Transplantationsmedikamenten, nimmt in der Virologie eine Spitzenposition ein und ist ferner auf

weiteren wichtigen therapeutischen Gebieten aktiv, darunter Autoimmun-, Entzündungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie Erkrankungen des Zentralnervensystems. 2007 erzielte die Division Pharma einen Umsatz von 36,8 Milliarden Franken und die Division Diagnostics Verkäufe von 9,3 Milliarden Franken. Roche unterhält Forschungs- und Entwicklungskooperationen und strategische Allianzen mit zahlreichen Partnern – hierzu gehören auch Mehrheitsbeteiligungen an Genentech und Chugai – und hat 2007 über 8 Milliarden Franken in die Forschung und Entwicklung investiert. Roche beschäftigt rund 79'000 Mitarbeitende. Weitere Informationen finden sich im Internet unter [www.roche.com](http://www.roche.com).

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

#### Weitere Informationen:

- Roche: [www.roche.com](http://www.roche.com)
- Roche und Autoimmunkrankheiten: [www.roche.com/med\\_events\\_mb1106](http://www.roche.com/med_events_mb1106)
- Chugai: [www.chugai-pharm.co.jp](http://www.chugai-pharm.co.jp).

#### Medienstelle Roche-Gruppe

Telefon: +41 61 688 8888 / E-Mail: [basel.mediaoffice@roche.com](mailto:basel.mediaoffice@roche.com)

- Daniel Piller (Leiter Medienstelle Roche-Gruppe)
- Alexander Klauser
- Claudia Schmitt
- Martina Rupp
- Nina Schwab-Hautzinger

#### Literatur

<sup>1</sup> Jones, G. *et al.* Tocilizumab monotherapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: The AMBITION study. Präsentiert auf der EULAR, 13 Juni 2008.

<sup>2</sup> Der Disease Activity Score (DAS28) ist eine kombinierte Messgrösse für die Krankheitsaktivität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). Sie fasst die Informationen über 28 schmerzhaft und geschwollene Gelenke (Bereich: 0-28), die Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie eine allgemeine Gesundheitsbewertung auf einer visuellen Analogskala zusammen. Die verschiedenen Schweregrade der Krankheitsaktivität sind niedrig ( $DAS28 \leq 3,2$ ), mittel ( $3,2 < DAS28 \leq 5,1$ ) oder hoch ( $DAS28 > 5,1$ ). Gemäss den Kriterien der American Rheumatism Association (ARA) entspricht  $DAS28 < 2,6$  einer Remission.

<sup>3</sup> Die ACR-Response ist eine vom American College of Rheumatology (ACR) entwickelte Standardbewertung zur Messung des Ansprechens der Patienten auf antirheumatische Therapien. Sie misst die prozentuale Reduktion einer Reihe von Symptomen und Messgrössen der Erkrankung. Eine 20-, 50- oder 70%ige Reduktion (prozentuale Reduktion der RA-Symptome) wird als ACR20, ACR50 bzw. ACR70 bezeichnet. Eine ACR70-Response ist aussergewöhnlich für heutige Behandlungen und entspricht einer signifikanten Besserung des Zustands der Patienten.

<sup>4</sup> Emery, P. *et al.* Tocilizumab significantly improves disease outcomes in patients with rheumatoid arthritis whose anti-TNF therapy failed: The RADIATE study. Präsentiert auf der EULAR, 13 Juni 2008.

<sup>5</sup> Eine Krankheitsremission ( $DAS28 < 2,6$ ) wurde bei jedem dritten Patienten unter der Behandlung mit ACTEMRA plus DMARDS in

---

der auf der ACR-Jahrestagung 2007 präsentierten TOWARD-Studie (Tocilizumab in cOmbination With traditional DMARD therapy) erreicht. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der OPTION-Studie (TOcilizumab Pivotal Trial in Methotrexate Inadequate respONDers) beobachtet. Diese Studie wurde veröffentlicht unter Smolen, J. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial, The Lancet; Volume 371, Ausgabe 9617, Seiten 998-1006.