

Basel, 11. Juni 2009

## **Neue Daten zeigen: MabThera verlangsamt das Fortschreiten der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis wenn es als erstes Biologikum angewendet wird**

### **Bestimmte Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen besseres Ansprechen auf die Therapie**

Neue Daten zeigen zum ersten Mal, dass ein Behandlungszyklus aus 2 MabThera-Infusionen 1000 mg (Rituximab, in den USA unter der Bezeichnung Rituxan bekannt) im Abstand von 24 Wochen als erstes Biologikum nach 1-jähriger Behandlungsdauer die Gelenkschädigung signifikant verlangsamen kann, wobei ab dem sechsten Monat praktisch kein weiteres Fortschreiten zu beobachten ist<sup>1</sup>.

Die auf dem jährlichen Kongress der European League Against Rheumatism (EULAR) vorgestellte IMAGE-Studie zeigte, dass die nicht mit Methotrexat (MTX) vorbehandelten Patienten nach einem Jahr eine dreimal geringere Gelenkschädigung aufwiesen (bestimmt über den Sharp-Gesamtscore), wenn sie MabThera 1000mg plus MTX erhielten, als Patienten, die nur mit MTX behandelt wurden.

Darüber hinaus wurde bei 80 % der Patienten eine Symptombesserung um 20 % (ACR20) erzielt (gegenüber 64 % unter MTX allein) und der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Symptombesserung um 70 % wurde gegenüber der alleinigen Behandlung mit MTX fast verdoppelt (47 % vs. 25 %). Die mit MabThera behandelten Patienten zeigten zudem eine signifikant bessere körperliche Funktionsfähigkeit und Lebensqualität als die nur mit MTX behandelten Patienten<sup>2</sup>.

„Diese positiven klinischen Daten unterstützen eindeutig die Anwendung von MabThera zu einem früheren Zeitpunkt des Behandlungsablaufs in der rheumatoiden Arthritis. Die robusten Daten ergänzen die umfangreiche bestehende Evidenz für die Anwendung von MabThera bei einem breiten Spektrum von Patienten mit rheumatoider Arthritis und bieten eine überzeugende neue Möglichkeit der Vorbeugung einer Gelenkschädigung im frühen Stadium der Erkrankung“, so der Studienleiter, Professor Paul-Peter Tak, AMC/Universität Amsterdam, Niederlande.

Die Gelenkschädigung beginnt bei der rheumatoiden Arthritis (RA) häufig bereits früh im Krankheitsverlauf, so dass es sehr wichtig ist, die Patienten so früh wie möglich zu behandeln und dadurch Symptome zu

bessern und irreversible Schäden zu verhindern. Die Gelenkschädigung kann zu einer bleibenden Invalidisierung des Patienten führen und seine Fähigkeit zu normalen Alltagsaktivitäten wie gehen oder sich ankleiden beeinflussen.

Die Studie zeigte, dass bei der Anwendung als erstes Biologikum nur die zugelassene Dosis 2 mal MabThera 1000 mg plus MTX gegenüber der alleinigen Behandlung mit MTX sowohl das Fortschreiten einer Gelenkschädigung signifikant hemmten als auch den klinischen Verlauf verbesserten.

Die Sicherheits-Daten der IMAGE-Studie stehen im Einklang mit den Ergebnissen früherer klinischer Studien zu MabThera und zeigten keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale. Die Inzidenzen schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen und schwerwiegender Infektionen waren in den beiden MabThera-Gruppen und der MTX-Monotherapie-Gruppe vergleichbar, was das robuste Sicherheitsprofil der Behandlung weiter unterstreicht.

### **Viel versprechende Daten, die auf ein besseres Ansprechen hinweisen könnten**

Wie ebenfalls heute auf dem EULAR-Kongress mitgeteilt wurde, identifizierten die Wissenschaftler in den MabThera-Studien eine Gruppe von Patienten mit rheumatoider Arthritis, die eine doppelt bis dreimal so hohe Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Besserung der Erkrankung aufwiesen<sup>3</sup>. Die Kenntnis, welche Patienten am ehesten von einer Behandlung mit MabThera profitieren, ermöglicht dem Arzt eine frühere Wahl der besten Behandlung für seine Patienten.

„Da wir nicht vorhersagen können, welche Patienten am meisten von einer bestimmten Behandlung profitieren werden, müssen viele Patienten leider mehrere Behandlungsformen durchlaufen, bevor sie individuell optimal ansprechen. Wenn wir vorhersagen können, welche Patienten wahrscheinlich das beste Behandlungsergebnis mit MabThera erzielen werden, können diese Patienten die Behandlung früh genug erhalten, um den maximalen Nutzen im Hinblick auf Symptombesserung und Vorbeugung einer Gelenkschädigung zu erzielen. Hierzu sind zwar weitere Untersuchungen notwendig, die erwähnten Daten könnten jedoch einen Durchbruch für die zukünftige Behandlung der rheumatoiden Arthritis bedeuten“, so der Studienleiter, Professor John Isaacs, Newcastle University, UK.

Eine gepoolte Analyse von Studien zu MabThera zeigte, dass Patienten, die für einen der beiden charakteristischen RA-Antikörper – den Rheumafaktor (RF) oder Antikörper gegen das zyklische citrullinierte Peptid (aCCP) - seropositiv waren, zwei- bis dreimal häufiger nach einer Behandlung mit

MabThera eine relevante Besserung erzielten als Patienten ohne diese Autoantikörper. Die Autoantikörper-Bildung ist einer der möglichen Mechanismen, von denen angenommen wird, dass sie zu der bei Patienten mit RA beobachteten Krankheitsaktivität und Gelenkschädigung beitragen und etwa 80 % der Patienten mit RA sind seropositiv. Das bei seropositiven Patienten beobachtete bessere Ansprechen könnte mit einem der Wirkmechanismen von MabThera zusammenhängen, da das Präparat auf die B-Zellen abzielt, die die Autoantikörper bilden<sup>4</sup>.

## **Weitere Informationen zu den Studien**

### **Die IMAGE-Studie**

Die IMAGE-Studie war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie der Phase III mit 748 Patienten, die die Sicherheit und Wirksamkeit von MabThera in Kombination mit MTX im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit MTX bei nicht mit MTX vorbehandelten Patienten mit aktiver RA untersuchte. Die Patienten des MabThera-Arms erhielten entweder 2 x 1000 mg oder 2 x 500 mg MabThera im Abstand von 24 Wochen. Primärer Endpunkt war das radiologische Fortschreiten, bestimmt über den modifizierten Sharp-Gesamtscore in Woche 52.

Die Daten zeigten bei den mit 2 x 1000 mg MabThera plus MTX behandelten Patienten eine signifikant geringere Änderung (0,359) des modifizierten Sharp-Gesamtscores (mTSS) als bei den nur für MTX randomisierten Patienten (1,079;  $p < 0,001$ ) – also ein geringeres Fortschreiten der Gelenkschädigung. Darüber war bei einem signifikant höheren Anteil der mit MabThera plus MTX behandelten Patienten über ein Jahr kein Fortschreiten der Gelenkschädigung zu beobachten (64 % vs. 53 %;  $p = 0,0309$ ). Nach 52 Wochen hatten 65 % dieser Patienten eine Symptombesserung um 50 % (ACR50) und 47 % eine Besserung um 70 % (ACR70) erzielt, im Vergleich zu 42 % bzw. 25 % der nur mit MTX behandelten Patienten ( $p < 0,0001$  für sowohl den ACR50- als auch den ACR70-Vergleich). Die Sicherheitsdaten der Studie stehen im Einklang mit den Ergebnissen früherer klinischer Studien zu MabThera und untermauern das robuste Sicherheitsprofil. Die Inzidenzen schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen und schwerwiegender Infektionen waren in den beiden MabThera-Gruppen und in der MTX-Monotherapie-Gruppe vergleichbar.

Auch in der Gruppe mit der niedrigeren MabThera-Dosis zu 2 x 500 mg war der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Symptombesserung statistisch signifikant höher als bei den nur mit MTX behandelten Patienten (77 %; 60 %; 43 % für ACR20/50/70), allerdings erzielte diese niedrigere Dosis keine statistisch signifikante Hemmung der Gelenkschädigung. Dieser Umstand bestätigt, dass die derzeit zugelassene Dosis (2 x 1000 mg) die optimale MabThera-Dosis ist.

MabThera verbesserte darüber hinaus die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten. Dieser Parameter wurde im Studienverlauf regelmässig über eine Reihe von Standard-Instrumenten für die gesundheitsabhängige Lebensqualität wie HAQ-DI, FACIT und SF-36 bestimmt. Die Patienten berichteten zudem über signifikant weniger Müdigkeit, die eines der am häufigsten genannten beeinträchtigenden Symptome von Patienten mit rheumatoider Arthritis ist.

### **Biomarker-Studie**

Eine Post-hoc-Analyse untersuchte die gepoolte Kohorte aus 2 Phase-III-Studien, in denen MabThera einer laufenden Behandlung mit Methotrexat (MTX) - der aktuellen Standardtherapie für die RA - hinzugefügt wurde. MabThera wurde an den Tagen 1 und 15 als intravenöse Infusion verabreicht. Die gepoolte Analyse schloss insgesamt 670 Patienten ein. Über die Gegenwart spezifischer Autoantikörper (Rheumafaktor, RF, und Antikörper gegen das zyklische citrullinierte Peptid, aCCP) wurde der serologische Status der Patienten bestimmt und anschliessend der klinische Verlauf in den Wochen 24 und 48 bei seropositiven (positives Untersuchungsergebnis auf RF und/oder aCCP) und seronegativen Patienten verglichen. Endpunkte waren u. a. das ACR- und EULAR-Ansprechen und der DAS28-Score.

In Woche 24 war bei den seropositiven Patienten mehr als doppelt so häufig ein ACR-Ansprechen (ACR20 oder ACR50) zu verzeichnen wie bei den seronegativen Patienten und in Woche 48 wiesen die seropositiven Patienten mehr als dreimal häufiger eine Symptombesserung um 70 % (ACR70) auf als die seronegativen Patienten (6,9 vs. 20,9 %). Die seropositiven Patienten erzielten darüber hinaus auch eine signifikant ausgeprägtere Abnahme des Punktwertes auf der DAS-Skala und wiesen in Woche 48 häufiger einen niedrigen Krankheitsstatus auf.

### **Tests von Roche zur Diagnose von RA**

Die Diagnose der rheumatoiden Arthritis basiert auf klinischen Symptomen und Laborparametern, z. B. Rheumafaktoren, C-reaktivem Protein und Anti-CCP. Alle genannten Tests werden von Roche Diagnostics angeboten.

Rheumafaktor (RF) ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe von Autoantikörpern. Der RF-Test gilt als Basisverfahren für das Screening und die Identifizierung der Autoimmunerkrankung rheumatoide Arthritis (RA). Es handelt sich bei RF um einen frühen Marker, dessen Anwesenheit bei Patienten mit leichten arthritischen Symptomen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer RA assoziiert wird. C-reaktives Protein (CRP) ist einer von mehreren Entzündungsmarkern, deren Konzentration bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erhöht ist. Beide Tests, RA und CRP, werden auf cobas 6000 (c501 Modul), cobas

Integra und Modular ANALYTICS von Roche angeboten.

Der Nachweis von Citrullin als Zielstruktur einer ganzen Reihe von Autoantikörpern im Serum von Patienten mit RA führte zur Entwicklung von Anti-CCP-Tests mit hoher Spezifität für die RA. Der Elecsys Anti-CCP-Test von Roche spielt eine große Rolle bei der frühzeitigen Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis und stellt ein sehr gutes Instrument für Allgemeinmediziner und Rheumatologen dar. Er ist für die Verwendung mit den Elektrochemilumineszenz-Immunoassay-Systemen Elecsys / Cobas bestimmt.

### **Über die rheumatoide Arthritis und MabThera**

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine Autoimmunerkrankung, die durch eine Entzündung gekennzeichnet ist, die zu steifen, geschwollenen und schmerzhaften Gelenken führt. Dadurch kommt es schliesslich zu einer irreversiblen Gelenkschädigung und Invalidität. MabThera zielt selektiv auf B-Zellen ab und ist ein hochwirksamer Behandlungsansatz für die RA, der zusätzlich zu bestehenden Behandlungen wie Basistherapeutika (DMARD) und Tumornekrosefaktor-(TNF)-Hemmern angewendet wird.

### **Roche Personalised Healthcare**

Personalisierte Medizin ist ein Ansatz, dessen Ziel eine bestmöglich auf den Patienten zugeschnittene Behandlung ist. Das Konzept berücksichtigt Daten zum Genotyp des Patienten, seinem Genexpressionsprofil und anderen Biomarkern, wie Serumproteinen, um die medizinische Versorgung noch besser an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen. Personalisierte Medizin ist ein Schlüsselfaktor, der hilft, mehr klinisch differenzierte Behandlungen auf dem Markt einzuführen und Menschen zu identifizieren, die gefährdet sind, an Krebs, Herzkrankheiten und Diabetes mellitus zu erkranken und angemessene präventive Massnahmen zu ermöglichen. Anhand von vergleichbaren Daten lassen sich auch Patientenuntergruppen identifizieren, bei denen die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass sie gut auf eine gezielte Therapie ansprechen. Dadurch kann die Gesundheitsversorgung effektiver gestaltet werden. Roche hat eine Reihe von personalisierten Gesundheitslösungen auf den Gebieten der Onkologie und Virologie entwickelt und verfolgt jetzt einen vergleichbaren Ansatz bei Autoimmunerkrankungen.

### **Über Roche**

Roche mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, ist ein führendes, forschungsorientiertes Healthcare-Unternehmen mit kombinierten Stärken in den Bereichen Pharma und Diagnostika. Als weltweit grösstes Biotech-Unternehmen entwickelt Roche klinisch differenzierte Medikamente für die Onkologie und Virologie, Entzündungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie Erkrankungen des Zentralnervensystems. Roche ist

darüber hinaus der weltweit bedeutendste Anbieter von In-vitro-Diagnostika und gewebebasierten Krebstests sowie ein Pionier im Bereich Diabetesmanagement. Mit ihrer Strategie der personalisierten Medizin will Roche Medikamente und diagnostische Tools hervorbringen, welche die Gesundheit, die Lebensqualität und die Überlebenschancen von Patienten spürbar verbessern. 2008 beschäftigte Roche weltweit über 80'000 Mitarbeitende und investierte knapp 9 Milliarden Franken in die Forschung und Entwicklung. Der Konzern erzielte einen Umsatz von 45,6 Milliarden Franken. Genentech, mit Sitz in den USA, gehört vollständig zur Roche-Gruppe. An Chugai Pharmaceutical, mit Sitz in Japan, hält Roche eine Mehrheitsbeteiligung. Weitere Informationen finden sich im Internet unter [www.roche.com](http://www.roche.com).

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

### **Medienstelle Roche-Gruppe**

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

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

### **Referenzen:**

1. Tak, P P et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with a combination of rituximab (RTX) and methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) who are naive to MTX: a randomised active comparator placebo-controlled trial (IMAGE). Presented at EULAR 2009
2. Rigby W et al. Rituximab improved physical function and quality of life in patients with early rheumatoid arthritis: Results from a randomized active comparator placebo controlled trial of rituximab in combination with methotrexate compared to methotrexate alone in patients naive to methotrexate (IMAGE study)
3. Isaacs et al. Autoantibody-positive rheumatoid arthritis (RA) patients (pts) have enhanced clinical response to rituximab (RTX) when compared with seronegative patients. Presented at EULAR 2009
4. Abrahams VM, Cambridge G, Lydyard PM, Edwards JC. Induction of tumor necrosis factor alpha production by adhered human monocytes: a key role for Fc gamma receptor type IIIa in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:608-616.