

Basel, 27. August 2010

## **Roche informiert zum neuesten Stand des FDA-Zulassungsgesuchs für T-DM1**

### **Roche rechnet mit Einreichung der Zulassungsunterlagen weltweit Mitte 2012**

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) gab heute bekannt, dass sie von der U.S. Nahrungs- und Arzneimittelaufsicht (FDA) für das beschleunigte Zulassungsgesuch ( Biologics License Application, BLA) ihres Medikaments Trastuzumab-DM1 (T-DM1) einen ablehnenden Bescheid erhalten hat. Wie geplant, wird Roche seine laufende Phase-III-Zulassungsstudie EMILIA weiterführen. Roche wird weiterhin mit der FDA zusammenarbeiten und erwartet, Mitte 2012 weltweit Zulassungsgesuche für T-DM1 einreichen zu können.

Mit dem im Juli 2010 eingereichten BLA war auf Basis der Ergebnisse einer einarmigen Phase-II-Studie eine beschleunigte Zulassung für T-DM1 beantragt worden. Die Studie hatte gezeigt, dass T-DM1 bei einem Drittel der Frauen mit fortgeschrittenem, HER2-positivem Brustkrebs, die zuvor durchschnittlich sieben Medikamente - einschließlich zweier HER2-spezifischen Wirkstoffe - erhalten hatten, die Tumore schrumpfen liess.

Eine Anforderung für ein beschleunigtes Zulassungsverfahren der FDA ist die Anerkennung einer definierten Patientengruppe, die an einer lebensbedrohlichen Krankheit leidet und nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten hat. Für diese Gruppe von Patienten müssen frühzeitige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit eines Medikaments mit angemessener Wahrscheinlichkeit auf einen klinischen Nutzen schliessen lassen. Nach Gesprächen mit der FDA im März 2010 war Roche zum Schluss gelangt, dass die Einreichung eines BLA zur beschleunigten Zulassung angebracht sei. Nach Durchsicht des BLA erklärte die FDA, dass die T-DM1-Studien den Standard für eine beschleunigte Zulassung nicht erfüllten, weil für die Patienten, ungeachtet des HER2-Status, nicht alle verfügbaren, für metastasierenden Brustkrebs zugelassenen Behandlungsoptionen ausgeschöpft worden seien.

„Wir sind fest überzeugt von T-DM1 als neuartige, wirksame HER2-spezifische Therapie und werden die Entwicklung weiter vorantreiben, sagte Hal Barron, Leiter Globale Entwicklung bei Roche.

Roche wird die Daten der angepassten, randomisierten Phase-III-Studie EMILIA zur Unterstützung eines

globalen Zulassungsgesuchs bei den Aufsichtsbehörden Mitte 2012 einreichen. Die EMILIA-Studie vergleicht T-DM1 mit Lapatinib in Kombination mit Capecitabin bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs, deren Erkrankung sich nach der Erstbehandlung verschlimmert hat.

### **Über T-DM1**

T-DM1 ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), ein so genannter „bewaffneter“ Antikörper, der für die Behandlung von fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs erforscht wird. T-DM1 verknüpft Trastuzumab und das Chemotherapeutikum DM1 mit Hilfe eines stabilen Linkers, der für den Zweck geschaffen wurde, T-DM1 als Ganzes zu erhalten, bis es zu den spezifischen Krebszellen gelangt. Der Antikörper (Trastuzumab) bindet an die HER2-positiven Krebszellen und man geht davon aus, dass er die ausser Kontrolle geratenen Signale blockiert, die den Krebs wachsen lassen, und dass er gleichzeitig das Immunsystem des Körpers dazu anregt, die Krebszellen anzugreifen. Wenn T-DM1 dann einmal in die Krebszellen aufgenommen wird, soll es diese durch Freisetzung des DM1 zerstören. Genentech erhält im Rahmen einer Vereinbarung mit ImmunoGen, Inc. Lizenzen für T-DM1-Technologie.

### **Studien mit T-DM1 und anderen HER2-spezifischen Wirkstoffen**

Das FDA-Zulassungsgesuch stützte sich auf die Phase-II-Studie TDM4374g, eine einarmige, multizentrische Studie zur Prüfung der Monotherapie mit T-DM1 bei 110 Frauen mit HER2-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs, deren metastasierender Krebs sich nach mindestens zwei vorherigen HER2-spezifischen Behandlungen (Herceptin und Lapatinib) sowie der Behandlung mit einem Anthrazyklin, einem Taxan und Capecitabin verschlimmert hatte. Der primäre Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrage (vollständiges oder teilweises Schrumpfen des Tumors um mindestens 30 Prozent bei zwei Tumoruntersuchungen im Abstand von mindestens 28 Tagen), die von einem unabhängigen Gremium ermittelt wurde.

Die Ergebnisse der Studie wurden beim San Antonio Brustkrebsymposium 2009 vorgestellt und zeigten, dass T-DM1 bei 33 Prozent der Frauen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs, der nach einer Behandlung mit durchschnittlich sieben Medikamenten gegen metastasierenden Brustkrebs weiter fortgeschritten war, die Tumore zum Schrumpfen brachte. Die meisten Nebenwirkungen in der Studie waren leicht ausgeprägt (Schweregrad 1-2) und entsprachen denen in früheren klinischen Studien mit T-DM1. Die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig von ihrem Schweregrad, waren Müdigkeit (62 Prozent) und Übelkeit (37 Prozent). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (Grad 3 oder höher) waren eine verminderte Zahl der Blutplättchen (7 Prozent), Müdigkeit (5 Prozent) und Zellulitis (4 Prozent). Es wurden

keine schweren herzspezifischen Nebenwirkungen beobachtet. Eine Patientin mit vorbestehender, nichtalkoholischer Fettlebererkrankung erlag einem Leberversagen. Die Sicherheitsergebnisse deckten sich mit denen früherer Studien, einschliesslich jenen einer Phase-II-Studie (TDM4258g) zum Nachweis der Wirksamkeit des Therapiekonzepts, deren Daten ebenfalls mit dem Zulassungsantrag bei der FDA eingereicht wurden.

Weitere laufende Phase-II- und Phase-III-Studien mit T-DM1 und anderen HER2-spezifischen Medikamenten:

- Vorläufige Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie (TDM4450g), die T-DM1 mit Herceptin (Trastuzumab) in Kombination mit Docetaxel-Chemotherapie vergleicht bei Patientinnen, deren fortgeschrittener, HER2-positiver Brustkrebs zuvor noch nicht behandelt wurde, sind zur Präsentation beim Kongress der European Society of Medical Oncology (ESMO) im Oktober in Mailand (Italien) angenommen worden.
- Eine laufende Phase-III-Studie, MARIANNE, wird T-DM1 sowohl allein als auch in Kombination mit Pertuzumab mit der Behandlung von Herceptin in Kombination mit einer Taxan-Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs vergleichen, die zuvor noch nicht aufgrund des Fortschreitens ihrer Erkrankung behandelt worden sind.
- CLEOPATRA ist die entscheidende Zulassungsstudie von Pertuzumab in Kombination mit Herceptin und Docetaxel als Therapeutika der ersten Wahl bei HER2-positivem, metastasierendem Brustkrebs. Der Zeitplan für die Antragstellung bleibt unverändert. Roche rechnet mit der Einreichung von Zulassungsanträgen weltweit für Pertuzumab auf der Grundlage der CLEOPATRA-Studie für Ende 2011.

### **Über Pertuzumab**

Pertuzumab ist ein neuer Typ eines zielgerichteten Anti-Tumor-Wirkstoffs, der die Bezeichnung HER2-Dimerisationshemmer (HDI) trägt und die Zellpaarung (oder Dimerisation) des HER2-Proteins mit anderen Rezeptoren der HER-Familie hemmt. Diese Paarung ist für die Auslösung der HER-Signalgebung innerhalb der Zelle verantwortlich. Man nimmt an, dass die HER-Signalfade eine wichtige Rolle bei Wachstum und Fortbestand mehrerer unterschiedlicher Krebsarten spielen. Man geht davon aus, dass die Wirkungsweise von Herceptin und Pertuzumab synergistisch ist. Herceptin bindet ebenfalls an HER2, aber an einer anderen Stelle.

## **Über Herceptin**

Herceptin ist ein humanisierter Antikörper, der gezielt die Funktion von HER2 hemmt. HER2 ist ein Protein, das von einem spezifischen Gen mit krebserzeugendem Potenzial gebildet wird. Der Wirkmechanismus von Herceptin ist einzigartig und beruht auf der Aktivierung des körpereigenen Immunsystems und der HER2-Unterdrückung zur gezielten Zerstörung von Krebszellen. Herceptin hat sowohl bei HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium als auch bei fortgeschrittenem (metastasierendem) HER2-positivem Brustkrebs eine zuvor unerreichte Wirksamkeit bewiesen. Nicht nur als Monotherapie, sondern auch in Kombination mit oder nach einer Standardchemotherapie konnten bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs dank Herceptin die Ansprech- bzw. Remissionsraten, das krankheitsfreie Überleben sowie die Gesamtüberlebenszeit bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Lebensqualität verbessert werden. Herceptin wird in den USA von Genentech, in Japan von Chugai und in den übrigen Ländern von Roche vertrieben. Seit 1998 haben weltweit mehr als 740'000 Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs eine Therapie mit Herceptin erhalten.

## **Über Brustkrebs**

Brustkrebs ist weltweit die häufigste Krebsart bei Frauen.<sup>i</sup> Jedes Jahr werden auf der ganzen Welt über eine Million neuer Fälle von Brustkrebs diagnostiziert, und fast 400.000 Patientinnen sterben jährlich an der Erkrankung<sup>ii</sup>.

Bei HER2-positivem Brustkrebs sind auf der Oberfläche der Tumorzellen erhöhte Mengen des Proteins HER2 vorhanden. Dieses Phänomen wird als 'HER2-Positivität' bezeichnet und betrifft 20-25% der an Brustkrebs erkrankten Frauen. Ist der HER2-positive Brustkrebs fortgeschritten, hat sich die Krankheit auch auf andere Teile des Körpers ausgebreitet, meist die Lungen, Knochen, die Leber und das Gehirn.

## **Über Roche**

Roche mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, ein führendes, forschungsorientiertes Unternehmen ist spezialisiert auf die beiden Geschäfte Pharma und Diagnostics. Als weltweit grösstes Biotech-Unternehmen entwickelt Roche klinisch differenzierte Medikamente für die Onkologie, Virologie, Entzündungs- und Stoffwechselkrankheiten und Erkrankungen des Zentralnervensystems. Roche, ein Pionier im Diabetesmanagement, ist auch der weltweit bedeutendste Anbieter von In-vitro-Diagnostik und gewebebasierten Krebstests. Medikamente und Diagnostika, welche die Gesundheit, die Lebensqualität und die Überlebenschancen von Patienten entscheidend verbessern sind das strategische Ziel der personalisierten Medizin von Roche. 2009 beschäftigte Roche weltweit über 80'000 Mitarbeitende und investierte fast 10

Milliarden Franken in die Forschung und Entwicklung. Der Konzern erzielte einen Umsatz von 49,1 Milliarden Franken. Genentech, USA, gehört vollständig zur Roche-Gruppe. An Chugai Pharmaceutical, Japan, hält Roche die Mehrheitsbeteiligung. Für weitere Informationen: [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)

- Alexander Klauser (Leiter)
- Claudia Schmitt
- Annette Walz

---

<sup>i</sup> World Health Organization, <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>

<sup>ii</sup> Ferlay J, et al., GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No.5, Version 2.0. IARCPress, Lyon, 2004. 2004