

Basel, den 18. April 2011

## **FDA erteilt Zulassung für Actemra zur Behandlung der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA)**

**Medikament bietet neue Option für Kinder mit seltener und schwerer Form von Arthritis**

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) gab heute bekannt, dass die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) das Medikament Actemra für die Behandlung der aktiven systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) bei Kindern ab zwei Jahren zugelassen hat. Actemra kann bei Patienten, die an SJIA leiden, allein oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden.

Actemra (tocilizumab, RoActemra in der Europäischen Union) ist das erste Medikament, das von der FDA für die Behandlung der SJIA zugelassen worden ist. Diese seltene und schwere Form der Arthritis hat die schlechteste Langzeitprognose aller Formen von Arthritis im Kindesalter.

„Die heutige FDA-Zulassung ist ein wichtiger Fortschritt in der Behandlung von SJIA, einer schweren Erkrankung bei Kindern,“ so Dr. med. Hal Barron, Head of global Development und Chief Medical Officer bei Roche. „Als erstes und einziges speziell für die SJIA zugelassenes Medikament bietet Actemra eine neue Option für diese extrem schwer behandelbare Erkrankung. Diese Zulassung unterstreicht ausserdem unser Engagement im Bereich der wissenschaftlichen Forschung und für Patienten mit heute noch schwer behandelbaren und seltenen Erkrankungen.“

Die SJIA ist die seltenste Form der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), die auch als juvenile rheumatoide Arthritis (JRA) bezeichnet wird.<sup>1</sup> Von der Erkrankung sind rund 10 bis 20 Prozent aller Kinder mit JIA betroffen.<sup>2</sup> Die SJIA beginnt meist im Alter zwischen 18 Monaten und zwei Jahren<sup>2,3</sup> und kann bis ins Erwachsenenalter fortauern. Die Erkrankung hat eine geschätzte Gesamtsterblichkeitsrate von zwei bis vier Prozent und ist für fast zwei Drittel aller Todesfälle bei Kindern mit Arthritis verantwortlich.<sup>4</sup> Der Schweregrad der SJIA ist individuell sehr verschieden und Symptome wie Gelenkentzündung einhergehend mit Fieber, Hautausschlag, Anämie, Leber- oder Milzvergrösserung und Entzündung des Herzbeutels und/oder des Lungenfells können auftreten.<sup>5</sup> In den schwersten Fällen, die bis zu zwei Drittel der Kinder

betreffen, kommt es zu chronischer Arthritis, und bei etwa der Hälfte der betroffenen Kinder entwickelt sich eine Behinderung infolge von Gelenkschädigungen.<sup>6,7</sup>

### **Über die TENDER-Studie**

Die Zulassung in den USA stützt sich auf positive Daten der Phase-III-Studie TENDER. Die Ergebnisse zeigten, dass bei 85 Prozent (64/75) der Kinder mit SJIA, die Actemra erhielten, nach 12-wöchiger Therapie eine Verbesserung der Symptome um 30 Prozent (JIA ACR30) und das Abklingen des Fiebers erreicht werden konnte, verglichen mit 24 Prozent (9/37) der Kinder, die ein Placebo erhielten ( $p < 0,0001$ ).<sup>8</sup>

Wie die TENDER-Studie, eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit 112 Patienten, weiter zeigte, besserten sich die Symptome der Erkrankung bei signifikant mehr Kindern, die Actemra erhielten. In der Studie erreichten 71 Prozent (53/75) der Kinder, die mit Actemra behandelt wurden, nach 12 Wochen ein JIA ACR70 verglichen mit acht Prozent (3/37) der Kinder, die ein Placebo erhielten ( $p < 0,0001$ ).

Es wurden keine Hinweise auf neue oder unerwartete Nebenwirkungen von Actemra beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 5 Prozent), die bei den mit Actemra behandelten Patienten in der 12-wöchigen kontrollierten Phase der Studie beobachtet wurden, waren Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis und Durchfall. Die am Häufigsten beobachteten schwerwiegenden Infektionen waren Lungenentzündungen, Gastroenteritis (Magen-Darm Entzündung), Windpocken und Mittelohrentzündungen. Bei 16 Prozent der Patientengruppe die mit Actemra und fünf Prozent die mit Placebo behandelt wurden, trat eine Infusionsreaktion auf. Eine Anaphylaxie (Überempfindlichkeit) wurde bei einem der 112 mit Actemra behandelten Patienten während der kontrollierten und ausgeweiteten open-label Studie beobachtet. Diese Ergebnisse in Bezug auf die Sicherheit entsprachen den Resultaten im klinischen SJIA-Studienprogramm in Japan (mit 149 Patienten, die durchschnittlich länger als zwei Jahre mit Actemra behandelt wurden), die in diesem Zulassungsgesuch mit eingereicht wurden.

An dieser internationalen Phase-III-Studie waren 43 Zentren in 17 Ländern beteiligt. Die Studie beurteilte die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Actemra verglichen mit Placebo über 12 Wochen bei 112 Kindern mit SJIA. Diese Studie ist der erste Teil einer über fünf Jahre laufenden Studie.

Patienten im Alter von zwei bis 17 Jahren mit aktiver SJIA seit mindestens sechs Monaten (die durchschnittliche Krankheitsdauer in der Studie betrug fünf Jahre), die ihre bisherige Therapie (NSAR und

systemische Corticosteroide) nicht vertrugen oder nicht gut darauf ansprachen, wurden entweder für Actemra (8 mg/kg bei einem Körpergewicht ab 30 kg oder 12 mg/kg bei einem Gewicht unter 30 kg) oder Placebo randomisiert. Die Behandlung wurde alle zwei Wochen als einzelne 60-minütige intravenöse Tropfinfusion über insgesamt 12 Wochen verabreicht. Die Patienten, die zu Beginn der Studie bereits mit NSAR, Corticosteroiden und Methotrexat behandelt wurden, erhielten diese Medikamente während der Studie weiter. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Patienten, die mit Actemra behandelt wurden, mit einem JIA ACR30 und Fieberfreiheit nach 12 Wochen, verglichen mit den Patienten, die ein Placebo erhielten.

### **Über Actemra**

Actemra stammt aus der Forschung von Chugai und wird weltweit gemeinsam mit Chugai entwickelt. Actemra ist der erste humanisierte monoklonale Antikörper gegen den Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor. Actemra wurde zuerst in Japan zugelassen und dort im Juni 2005 von Chugai zur Behandlung von Patienten mit Castleman-Syndrom eingeführt. Im April 2008 erhielt Actemra von den japanischen Behörden die Zulassung für zusätzliche Indikationen. Dabei handelt es sich um rheumatoide Arthritis (RA), polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis sowie die systemische Form der juvenilen idiopathischen Arthritis. Actemra wurde in der Europäischen Union im Januar 2009 zur Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis zugelassen, die entweder auf eine frühere Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) oder Hemmstoffen des Tumornekrosefaktors (TNF) unzureichend angesprochen oder die Behandlung nicht vertragen haben. Auch in über 90 anderen Ländern, darunter in Indien, Brasilien, Australien und der Schweiz, ist das Mittel zugelassen. Im Januar 2010 wurde Actemra in den USA für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf einen oder mehrere TNF-Hemmer angesprochen haben, zugelassen. Nun ist Actemra in den USA zusätzlich für die Behandlung von Patienten mit aktiver SJIA ab dem Alter von zwei Jahren zugelassen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Actemra bei RA ist in einem umfangreichen klinischen Entwicklungsprogramm nachgewiesen worden. Es umfasste fünf klinische Phase-III-Studien mit über 4'000 Patienten mit RA in 41 Ländern, einschliesslich der USA. Das Sicherheitsprofil von Actemra /RoActemra ist in allen weltweiten klinischen Studien insgesamt einheitlich. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit Actemra /RoActemra beobachtet wurden, zählen schwere Infektionen, Magen-Darm-Perforationen und Überempfindlichkeitsreaktionen einschliesslich Anaphylaxie. Die häufigsten Nebenwirkungen in den klinischen Studien waren Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis,

Kopfschmerzen und Bluthochdruck. Bei einigen Patienten wurden erhöhte Leberenzyme (ALT und AST) beobachtet. Dieser Anstieg war jedoch im Allgemeinen leicht ausgeprägt und reversibel, und es waren keine Anzeichen für Leberschädigungen oder Auswirkungen auf die Leberfunktion zu beobachten. Bei einigen Patienten wurden veränderte Laborwerte beobachtet, darunter erhöhte Blutfettwerte (Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride) und eine Abnahme der Neutrophilen- und Thrombozytenzahl, die aber nicht im Zusammenhang mit dem klinischen Ergebnis standen. Medikamente, die wie Actemra /RoActemra das Immunsystem unterdrücken, können das Krebsrisiko erhöhen.

### **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. 2010 beschäftigte Roche weltweit über 80'000 Mitarbeitende und investierte mehr als 9 Milliarden Franken in die Forschung und Entwicklung. Der Konzern erzielte einen Umsatz von 47,5 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.

### **Weitere Informationen**

- Roche in der Onkologie: [www.roche.com/pages/downloads/company/pdf/mboncology05e\\_b.pdf](http://www.roche.com/pages/downloads/company/pdf/mboncology05e_b.pdf)

### **Medienstelle Roche-Gruppe**

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

- Alexander Klauser (Head)

- Silvia Dobry

- Daniel Grotzky

- Claudia Schmitt

- Annette Walz

## Literatur

---

<sup>1</sup> Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1998;102:1369-1376.

<sup>2</sup> Rabinovich CE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. Medscape eMedicine Rheumatology.

<http://emedicine.medscape.com/article/1007276-overview>. Updated June 1, 2010. Accessed March 1, 2010.

<sup>3</sup> Symmons DP et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Paediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatology*. 1996; 23: 1975-1980.

<sup>4</sup> Cassidy JT, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. Cassidy JT, Petty RE, eds. Textbook of pediatric rheumatology 2001:218-322.

<sup>5</sup> Woo, P. Systemic juvenile rheumatoid arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nature Clinical Practice: Rheumatology*. 2006. 2:1

<sup>6</sup> Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol*. 2000;27(2):491-6.

<sup>7</sup> Prieur AM, Brémard-Oury C, Griscelli C, Mozziconacci P. Prognosis of the systemic forms of juvenile chronic arthritis. Apropos of 100 cases. *Arch Fr Pediatr*. 1984;41(2):91-7.

<sup>8</sup> Tocilizumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Efficacy Data From the Placebo-Controlled 12-Week Part of the Phase 3 TENDER Trial. Abstract presented at ACR 2010.