

Basel, 26. Juni 2015

Perjeta von Roche für die Zulassung in der EU zur präoperativen Anwendung bei HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium empfohlen

- Das Therapieschema für Perjeta ist die erste neoadjuvante (vor der Operation durchgeführte) Brustkrebstherapie, die auf der Grundlage des Nutzens beim Erreichen der pathologisch kompletten Remission (pCR) zur Genehmigung in der EU empfohlen wurde

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) gab heute bekannt, dass der EU-Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Kommission die Zulassung der Anwendung von Perjeta® (Pertuzumab) in Kombination mit Herceptin® (Trastuzumab) und Chemotherapie zur neoadjuvanten Therapie (Anwendung vor der Operation) bei erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rückfallrisiko im Rahmen der Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium empfohlen hat. Das EU-Zulassungsgesuch stützt sich hauptsächlich auf die Daten der Phase-II-Studie NeoSphere, die gezeigt hat, dass bei fast 40% der Frauen, die eine Therapie mit Perjeta erhielten, zum Zeitpunkt der Operation kein Tumorgewebe in der betroffenen Brust und den lokalen Lymphknoten mehr nachweisbar war (sogenannte pathologisch komplette Remission, pCR), verglichen mit 21,5% der Patientinnen, die nur mit Herceptin und Taxan-Chemotherapie behandelt wurden.¹ Dies ist die erste CHMP-Empfehlung für die neoadjuvante Therapie auf der Grundlage einer pCR.

Jedes Jahr wird bei rund 100 000 Menschen in Europa HER2-positiver Brustkrebs diagnostiziert. Diese aggressive Form von Brustkrebs schreitet wahrscheinlich schneller fort als HER2-negativer Brustkrebs.^{2,3} Die Mehrzahl der Fälle von Brustkrebs werden bereits im Frühstadium der Erkrankung diagnostiziert, bevor der Krebs in andere Bereiche des Körpers streut.^{4,5}

„Die Brustkrebstherapie erzielt die grösste Wirkung im Frühstadium, in dem das Wiederauftreten und die Streuung der Erkrankung potenziell verhindert werden können. Deshalb brauchen wir weitere vielversprechende Therapien für Patientinnen mit frühem Brustkrebs,“ so Sandra Horning, Chief Medical Officer und Leiterin der globalen Produktentwicklung von Roche. „Wir freuen uns sehr, dass wir das Therapieschema für Perjeta durch die Verwendung der pCR als neuem klinischem Studienendpunkt hoffentlich bald Frauen in Europa mit Brustkrebs im Frühstadium zur Verfügung stellen können.“

Das CHMP-Gutachten wurde auf der Grundlage aller bislang verfügbaren Daten für Perjeta abgegeben, einschliesslich der biologischen Begründung für die Kombination von Perjeta, Herceptin und Taxan-Chemotherapie, deren nachgewiesenes Sicherheitsprofil und der

Wirksamkeitsresultate bei fortgeschrittenem Brustkrebs. Das Zulassungsgesuch wurde gestützt durch Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von zwei neoadjuvanten Studien, NeoSphere und TRYPHAENA, sowie durch Resultate zur Langzeitsicherheit aus der CLEOPATRA-Studie bei Patientinnen mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem HER2-positivem Brustkrebs. Die Daten der zurzeit laufenden Phase-III-Studie APHINITY in der adjuvanten (postoperativen) Therapie werden zusätzliche Erkenntnisse über das weitere Potenzial von Perjeta für die Therapie von HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium liefern.

In den USA und in 20 weiteren Ländern ist Perjeta bereits als neoadjuvante Therapie für Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium zugelassen.

Nachbeobachtungsdaten der NeoSphere-Studie wurden auf dem Jahreskongress 2015 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt.⁶ Diese Daten zeigen, dass Patientinnen, die vor der Operation mit dem Therapieschema für Perjeta behandelt wurden, nach drei Jahren ein um 31% niedrigeres Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung, einen Rückfall oder den Tod (progressionsfreies Überleben, PFS; HR=0,69; 95%-KI 0,34–1,40) hatten, verglichen mit Herceptin und Chemotherapie.⁶ Die mit dem Therapieschema für Perjeta behandelten Patientinnen hatten ausserdem ein um 40% niedrigeres Risiko für einen Rückfall oder den Tod (krankheitsfreies Überleben, DFS; HR=0,60; 95%-KI 0,28–1,27).⁶

Über Perjeta

Perjeta ist ein Medikament, das zielgerichtet am HER2-Rezeptor angreift. Dieses Protein ist auf der Oberfläche vieler normaler Zellen und bei HER2-positiven Krebserkrankungen in grossen Mengen auf der Oberfläche der Krebszellen vorhanden. Perjeta wurde speziell entwickelt, um zu verhindern, dass sich der HER2-Rezeptor mit anderen HER-Rezeptoren (EGFR/HER1, HER3 und HER4) auf der Oberfläche von Zellen verbindet („dimerisiert“). Dieser Vorgang spielt vermutlich beim Krebswachstum eine wichtige Rolle. Die Bindung von Perjeta an HER2 könnte darüber hinaus dem Immunsystem des Körpers signalisieren, dass es die Krebszellen zerstören soll. Man geht davon aus, dass die Wirkungsmechanismen von Perjeta und Herceptin einander ergänzen, da beide an den HER2-Rezeptor binden, jedoch an verschiedenen Stellen. Die Kombination von Perjeta und Herceptin führt vermutlich zu einer umfassenderen Blockade der HER-Signalwege und verhindert dadurch das Wachstum und Überleben von Krebszellen.

Über die NeoSphere-Studie

Bei der NeoSphere-Studie¹ (**Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in an Early Regimen Evaluation**) handelt es sich um eine internationale randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie bei 417 Patientinnen mit neu diagnostiziertem HER2-positivem, operablem, lokal fortgeschrittenem oder entzündlichem Brustkrebs im Frühstadium. Die Studienteilnehmerinnen wurden nach Zufallskriterien (randomisiert) einer von vier Studiengruppen zugeteilt und erhielten eine neoadjuvante Therapie über vier Zyklen (12 Wochen) mit anschliessender Operation und einjähriger adjuvanter Therapie mit Herceptin kombiniert mit Chemotherapie. Primärer Endpunkt war die pathologisch komplette Remission (pCR). Sekundäre Endpunkte waren: Klinisches Ansprechen, Zeit bis zum klinischen Ansprechen, Sicherheitsprofil, progressionsfreies Überleben (PFS), krankheitsfreies Überleben (DFS), Anteil der brusterhaltenden Operationen und der

Nachweis von Biomarkern. Die Studiendaten zeigten:

- Die Behandlung mit Perjeta, Herceptin und Docetaxel-Chemotherapie verbesserte signifikant die pCR-Rate in der Brust und den lokalen Lymphknoten um 17,8%, verglichen mit Herceptin und Chemotherapie allein (39,3% vs. 21,5%, $p=0,0063$).
 - pCR 21,5% für Herceptin und Chemotherapie
 - pCR 39,3% für Perjeta, Herceptin und Chemotherapie
 - pCR 11,2% für Perjeta und Herceptin
 - pCR 17,7% für Perjeta und Chemotherapie
- Das Therapieschema für Perjeta war nicht mit wesentlich mehr Nebenwirkungen als Herceptin und Chemotherapie allein verbunden.
- Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (Grad 3 oder höher) unter dem Therapieschema mit Perjeta waren Neutropenie (Abnahme einer bestimmten Art von weissen Blutkörperchen, 44,9%), febrile Neutropenie (Fieber einhergehend mit Abnahme einer bestimmten Art von weissen Blutkörperchen, 8,4%), Leukopenie (Abnahme der Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen, 4,7%) und Durchfall (5,6%).

Eine pathologisch komplette Remission (pCR) bedeutet, dass nach Abschluss der neoadjuvanten Therapie zum Zeitpunkt der Operation kein Tumorgewebe mehr in der betroffenen Brust bzw. in der betroffenen Brust und den lokalen Lymphknoten nachweisbar ist.

Über die TRYPHAENA-Studie

Bei der TRYPHAENA-Studie⁷ (ToleRabilitY of Pertuzumab, Herceptin and AnthracyclinEs in NeoAdjuvant breast cancer) handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie bei 225 Patientinnen mit HER2-positivem, operablem, lokal fortgeschrittenem oder entzündlichem Brustkrebs im Frühstadium mit einer Tumorgrösse von über zwei Zentimetern. Die Studienteilnehmerinnen wurden randomisiert einem von drei neoadjuvanten Therapieschemata mit Perjeta zugeteilt. Primärer Endpunkt war die kardiale Sicherheit. Sekundäre Endpunkte waren: Pathologisch komplette Remission (pCR), klinisches Ansprechen, Anteil der brusterhaltenden Operationen, krankheitsfreies Überleben (DFS), progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) und Nachweis von Biomarkern. Die Studiendaten zeigten:

- Die Teststärke der Studie war nicht ausreichend, um die drei Studiengruppen miteinander zu vergleichen. Die totalen pCR-Raten in Brust und lokalen Lymphknoten betragen in den drei Gruppen:
 - pCR 56,2% für Perjeta, Herceptin und anthrazyklinbasierte Chemotherapie, gefolgt von Perjeta, Herceptin und Chemotherapie
 - pCR 54,7% für anthrazyklinbasierte Chemotherapie, gefolgt von Perjeta, Herceptin und Chemotherapie
 - pCR 63,6% für die anthrazyklinfreie Gruppe (Perjeta, Herceptin, Chemotherapie und Carboplatin-Chemotherapie)
- In keiner der Studiengruppen wurden neue oder unerwartete kardiale oder sonstige Nebenwirkungen beobachtet. Alle beobachteten Nebenwirkungen entsprachen denen in früheren Studien mit Perjeta, Herceptin und Chemotherapie, kombiniert oder jeweils allein.
- Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (Grad 3 oder höher) in einer der drei Studiengruppen waren:

- In der Gruppe mit gleichzeitiger Verabreichung: Neutropenie (47,2%), Leukopenie (19,4%) und febrile Neutropenie (18,1%)
- In der Gruppe mit sequenzieller Verabreichung: Neutropenie (42,7%), Leukopenie (12,0%), febrile Neutropenie (9,3%), Durchfall (5,3%) und linksventrikuläre Dysfunktion (4,0%)
- In der anthrazyklinfreien Gruppe: Neutropenie (46,1%), febrile Neutropenie (17,1%), Anämie (Abnahme der roten Blutkörperchen, 17,1%). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen Durchfall, Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie (Abnahme der Blutplättchen) betrug jeweils 11,8 Prozent.

Über die Medikamente von Roche für HER2-positiven Brustkrebs

Roche ist seit über 30 Jahren führend in der Erforschung des HER2-Signalwegs und hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Gesundheit, die Lebensqualität und das Überleben von Patientinnen mit HER2-positiver Erkrankung sowohl im frühen als auch im fortgeschrittenen Stadium zu verbessern.

Roche hat mit Herceptin, Perjeta und Kadcycla drei innovative Medikamente entwickelt, die ein neues Kapitel in der Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs aufgeschlagen haben. HER2-positiver Brustkrebs ist eine besonders aggressive Form der Erkrankung, von der rund 20% der Frauen mit Brustkrebs betroffen sind.³ In den vergangenen 15 Jahren haben sich die Aussichten für Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs so stark verbessert, dass ihre Therapieergebnisse mit diesen innovativen Medikamenten besser sind als die von Patientinnen mit weniger aggressivem HER2-negativem Brustkrebs.⁸

Die Eignung für die Behandlung mit den gezielt gegen HER2 gerichteten Medikamenten von Roche wird mit Hilfe eines diagnostischen Tests ermittelt, der von Anfang an zeitsparend und effizient diejenigen Patientinnen identifiziert, die am Beginn ihrer Krankheit wahrscheinlich von diesen Medikamenten profitieren.

Über Roche

Roche mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, ist eines der führenden Unternehmen im forschungsorientierten Gesundheitswesen. Es vereint die Stärken der beiden Geschäftsbereiche Pharma und Diagnostics und entwickelt als weltweit grösstes Biotech-Unternehmen differenzierte Medikamente für die Onkologie, Immunologie, Infektionskrankheiten, Augenheilkunde und Neurowissenschaften. Roche ist auch der weltweit bedeutendste Anbieter von Produkten der *In-vitro*-Diagnostik und gewebebasierten Krebstests und ein Pionier im Diabetesmanagement. Medikamente und Diagnostika, welche die Gesundheit, die Lebensqualität und die Überlebenschancen von Patienten entscheidend verbessern, sind Ziel der Personalisierten Medizin, eines zentralen strategischen Ansatzes von Roche. Seit der Gründung des Unternehmens im Jahr 1896 hat Roche über einen Zeitraum von mehr als hundert Jahren wichtige Beiträge zur Gesundheit in der Welt geleistet. Auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der

Weltgesundheitsorganisation stehen 29 von Roche entwickelte Medikamente, darunter lebensrettende Antibiotika, Malariamittel und Chemotherapeutika.

Die Roche-Gruppe beschäftigte 2014 weltweit 88 500 Mitarbeitende, investierte 8,9 Milliarden Schweizer Franken in Forschung und Entwicklung und erzielte einen Umsatz von 47,5 Milliarden Schweizer Franken. Genentech in den USA gehört vollständig zur Roche-Gruppe. Roche ist Mehrheitsaktionär von Chugai Pharmaceutical, Japan. Weitere Informationen finden Sie unter www.roche.com.

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

Weitere Informationen

- Roche in der Onkologie: www.roche.com/media/media_backgrounder/media_oncology.htm.
- Folgen Sie uns über @roche auf Twitter und auf LinkedIn unter <https://www.linkedin.com/company/1602>.

Medienstelle Roche-Gruppe

Telefon: +41 -61 688 8888 / E-Mail: basel.mediaoffice@roche.com

- Nicolas Dunant (Leiter)
- Ulrike Engels-Lange
- ŠtěpánKráčala
- Nicole Rüppel
- Claudia Schmitt
- Nina Schwab-Hautzinger

Literatur

¹Gianni L, et al. *Lancet Oncol* 2012; 13:25-32.

²World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Verfügbar unter: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [Accessed 22 April 2015].

³Wolff AC, et al. *J Clin Oncol* 2013; 31(31):3997-4013.

⁴Howlander N, et al. [online]. SEER Cancer Statistics Review (CSR). Verfügbar unter: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/ [Accessed 30 March 2015].

⁵Cardoso F, et al. *Ann Oncol* 2012;23(suppl 7):vii11-9.

⁶Gianni L, et al. American Society for Clinical Oncology 2015; Abstract #505.

⁷Schneeweiss A, et al. *Cancer Res* 2011; 71(suppl 24):S5-6.