

Presseinformation

Matthias Link
Konzern-Kommunikation

Fresenius SE
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg
Deutschland
T +49 6172 608-2872
F +49 6172 608-2294
Matthias.Link@fresenius.com
www.fresenius-biotech.de
www.removab.de

7. Juni 2010

Fresenius Biotech präsentiert neue Ergebnisse zum trifunktionalen Antikörper Removab[®] auf dem 46. ASCO in Chicago

- **Removab[®] zeigt Verdoppelung des Überlebenszeitraums bei Patienten mit früher Immunantwort**
- **Removab[®]-Therapie in frühen Behandlungsansätzen beim Ovarialkarzinom durchführbar**
- **Neue Studien zur Sicherheit eines zweiten Therapiezyklus und zur Halbierung der Applikationsdauer gestartet**

Fresenius Biotech hat auf dem 46. ASCO (American Society of Clinical Oncology Congress) in Chicago (4.-7. Juni) neue Daten aus einer Post-hoc-Analyse der Zulassungsstudie des trifunktionalen Antikörpers Removab[®] (Catumaxomab) vorgestellt. Die Ergebnisse belegen eine Verdoppelung und signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit einer frühen Immunantwort nach Behandlung mit Removab[®]. Eine solche frühe Immunantwort konnte bei 76% der mit Removab[®] behandelten Patienten nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse zeigt eine Analyse der Korrelation des primären Endpunkts punktionsfreies Überleben sowie der sekundären klinischen Endpunkte (Gesamtüberleben, punktionsfreies Intervall) mit dem Auftreten von Antikörpern gegen Removab[®] acht Tage nach dem Abschluss der vier Dosen umfassenden intraperitonealen Therapie. Patienten, in deren Serum HAMA (humane Anti-Maus-Antikörper) nachweisbar waren, sprachen in allen drei Endpunkten signifikant besser auf die Removab[®]-

Therapie an als die zu diesem Zeitpunkt HAMA-negativen Patienten. Sie überlebten im Mittel 129 Tage und damit mehr als doppelt so lange wie Patienten, bei denen zu diesem Zeitpunkt keine HAMA nachweisbar waren ($p=0.0003$). Dies wurde bei Patienten mit malignem Aszites aufgrund von verschiedenen epithelialen Tumoren beobachtet. „Die positive Korrelation scheint eine wesentliche Komponente der Aktivierung des Immunsystems zu sein. Das Wirkprinzip von Removab[®] unterscheidet sich in diesem Punkt von anderen zielgerichteten Therapie-Ansätzen“, sagte Dr. Diane Seimetz, für Arzneimittelentwicklung zuständiges Mitglied der Geschäftsleitung bei Fresenius Biotech.

Zusätzlich wurden neue Daten und Studienkonzepte für Catumaxomab in unterschiedlichen Indikationen in fünf weiteren Publikationen auf dem diesjährigen ASCO präsentiert, darunter Daten aus Phase-II-Studien zur Konsolidierung nach Erstlinientherapie sowie zur perioperativen Gabe nach radikaler Tumorentfernung beim Ovarialkarzinom.

„Die vorliegenden Ergebnisse belegen die Durchführbarkeit einer Removab[®]-Therapie in frühen Behandlungsansätzen beim Ovarialkarzinom. Mögliche Hinweise für eine Effektivität werden wir nach der zweijährigen Nachbeobachtungszeit der 41 Patienten beurteilen können“, sagte der Studienleiter Professor Jalid Sehouli von der Charité in Berlin.

Removab[®] ist auch mit Beiträgen zu zwei Studien im neu geschaffenen ASCO-Forum „Trials in Progress“ vertreten. Im Rahmen der CASIMAS-Studie wird die Optimierung der Anwendung und des Sicherheitsprofils von Removab[®] bei einer Halbierung der Infusionsdauer von sechs auf drei Stunden erforscht. Die explorative SECIMAS-Studie untersucht die Sicherheit eines zweiten Therapiezyklus von Removab[®] und gründet auf einzelnen Falldokumentationen, nach denen der Antikörper gut toleriert wurde und die Aszitesymptomatik erneut kontrollieren konnte. Bei SECIMAS handelt es sich um eine Folgestudie für Patienten, die bereits vom ersten Removab[®]-Therapiezyklus im Rahmen der laufenden CASIMAS-Studie profitiert haben. Auch im Rahmen der SECIMAS-Studie ist die Infusionsdauer von sechs auf drei Stunden halbiert.

Weiterhin wurde eine kürzlich initiierte nicht-interventionelle Studie aus Deutschland vorgestellt, in der die Anwendung von Removab[®] unter Routinebedingungen prospektiv beobachtet wird, um unter anderem auch Daten zur systemischen Aktivität des Antikörpers zu erhalten.

###

Trifunktionaler Antikörper Removab® (Catumaxomab)

Removab® ist mit seinem trifunktionalen Wirkprinzip der erste Antikörper einer neuen Generation. Ziel der Therapie mit Removab® ist es, eine verstärkte Immunreaktion gegen Krebszellen zu erreichen, die Hauptursache der Aszitesbildung ist. Das Wirkprinzip von Removab® beruht auf der gleichzeitigen Bindung an drei unterschiedliche Zelltypen: Erstens an EpCAM (Epitheliales Zelladhäsionsmolekül) auf Karzinomzellen, zweitens an das CD3-Molekül auf T-Zellen und drittens an die intakte Fc-Region von akzessorischen Immuneffektorzellen (Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen, natürliche Killerzellen). Resultierend aus dieser simultanen Bindung erfolgt die gegenseitige Stimulierung und Aktivierung von T-Zellen und akzessorischen Zellen. Damit werden eine verstärkte Immunantwort und eine Zerstörung der Krebszellen ermöglicht. Daten aus Tierexperimenten mit trifunktionalen Antikörpern weisen zudem darauf hin, dass eine anhaltende Immunisierung gegen das Wiederauftreten von Krebs möglich ist. Removab® wird in verschiedenen Indikationen entwickelt, wie in Magenkrebs und Eierstockkrebs. Catumaxomab (Removab®) ist ein von TRION Pharma GmbH entwickelter trifunktionaler Antikörper.

Removab® ist seit April 2009 in Europa zugelassen und in Deutschland für die intraperitoneale Behandlung von malignem Aszites verfügbar. Fresenius Biotech ist verantwortlich für die klinische Entwicklung und Kommerzialisierung von Removab®.

Weitere Informationen zu Removab® sind erhältlich auf www.removab.com

Über die Zulassungsstudie:

258 Patientinnen und Patienten mit malignem Aszites aufgrund verschiedener Tumorerkrankungen wurden in die Studie eingeschlossen. 129 waren an Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) und weitere 129 an anderen Krebsarten erkrankt. Die Removab®-Behandlung umfasste eine Punktion der Bauchhöhle mit Ablassen der Aszitesflüssigkeit gefolgt von vier intraperitonealen (in die Bauchhöhle verabreichten) Removab®-Infusionen (Removab®-Gruppe). Die Kontrollgruppe wurde durch alleinige Punktion und Ablassen der Flüssigkeit behandelt.

Der primäre Studienendpunkt „Punktionsfreies Überleben“ wurde mit hoher statistischer Signifikanz erreicht. Patienten der Removab®-Gruppe erreichten ein

punktionsfreies Überleben von 46 Tagen gegenüber 11 Tagen in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Punktionsfreies Überleben war definiert als die Zeit zwischen der letzten Removab[®]-Infusion und der ersten nötigen Punktion danach oder dem Eintreten des Todes, je nachdem was zuerst eintrat. Ein sekundärer Endpunkt war die Zeit bis zur nächsten Punktion nach der letzten Removab[®]-Infusion. Für diese Analyse wurden Patienten ausgeschlossen, die nach Removab[®]-Gabe punktionsfrei verstorben waren. Im Median betrug die punktionsfreie Zeit 77 Tage nach Removab[®]-Behandlung gegenüber 13 Tagen in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Es wurde darüber hinaus ein positiver Trend für ein verbessertes Gesamtüberleben (HR: 0.723), einer der sekundären Endpunkte, für die Gesamtpopulation beobachtet. Für die Subgruppe der Magenkarzinom-Patienten wurde ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben in der mit Removab[®] behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrolle erreicht (Median: 71 versus 44 Tage, $p = 0.0313$, HR: 0.469, 95% CI 0.232 bis 0.915).

Die häufigsten Nebenwirkungen wie Fieber, Übelkeit oder Erbrechen stehen im Zusammenhang mit dem Wirkprinzip des Antikörpers. Sie sind daher erwartet, zudem meist von geringer bis mittlerer Intensität, symptomatisch behandelbar und in der Regel zeitlich begrenzt. Am häufigsten wird maligner Aszites durch Eierstock-, Magen-, Darm-, Bauchspeicheldrüsen-, Brust-, Endometrium- und Lungenkarzinomzellen verursacht.

Über die Post-hoc-Analyse

Die Post-hoc-Analyse aus der Zulassungsstudie (Details siehe "Über die Zulassungsstudie") war eine Korrelationsanalyse zwischen dem Auftreten einer Immunreaktion und dem klinischen Ergebnis nach Behandlung mit dem Antikörper Catumaxomab.

HAMA (humane Anti-Maus Antikörper) wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor, während und nach der Removab[®]-Therapie aus Patientenblut bestimmt. 112 von insgesamt 170 Patienten aus der Removab[®]-Gruppe und 50 von 88 Patienten der Kontrollgruppe wurden bezüglich HAMA ausgewertet.

Acht Tage nach erfolgter letzter Removab[®]-Verabreichung waren 76% Patienten HAMA-positiv. Diese zeigten ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben ($p = 0,0003$), Zeit zur nächsten Punktion ($p = 0,0002$) sowie punktionsfreies Überleben ($p < 0,0001$) im Vergleich zu HAMA-negativen Patienten.

Über SECIMAS

SECIMAS ist eine Phase-II-Studie bei Patienten mit malignem Aszites aufgrund epithelialer Tumore. Primäres Studienziel ist die Bestimmung der Verträglichkeit eines zweiten Zyklus Removab® (intraperitoneale Verabreichung von 10, 20, 50 und 150µg Removab®). Dabei erfolgt die Verabreichung in drei Stunden statt bisher sechs Stunden. Sekundäre Studienziele sind die Bestimmung zusätzlicher Sicherheitsparameter, Wirksamkeit, Lebensqualität, Aszitesymptomatik sowie pharmakokinetische und pharmakodynamische Untersuchungen. Die Studie rekrutiert aktuell in mehreren europäischen Ländern.

SECIMAS steht für „**SE**cond cycle **C**atumaxomab **I**nterperitoneal infusion **M**alignant **A**scites **S**afety“. Secimas ist eine Folgestudie für Patienten, die bereits von einem ersten Removab®-Therapyzyklus im Rahmen der CASIMAS Studie profitiert haben.

Über CASIMAS

CASIMAS ist eine aktuell rekrutierende, internationale Studie zur weiteren Optimierung der Anwendung und des Sicherheitsprofils von Removab® als intraperitoneale Verabreichung von 10, 20, 50 und 150µg über jeweils drei statt bislang sechs Stunden bei Patienten mit malignem Aszites. In dieser offenen, randomisierten Phase-IIIb-Studie wird die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Removab® in beiden Studienarmen mit versus ohne zusätzliche Prämedikation von 25mg Prednisolon verglichen. Zusätzlich werden die Lebensqualität der Patienten untersucht sowie pharmakokinetische und pharmakodynamische Untersuchungen durchgeführt.

CASIMAS steht für „**CA**tumaxomab **S**tudy with **I**nterperitoneal infusion in **M**alignant **A**scite**S** patients“

Über die nicht-interventionelle Studie (CARMA)

CARMA ist eine prospektive Beobachtungsstudie mit dem Ziel, die Verwendung von Removab® im klinischen Alltag bei Patienten mit malignem Aszites aufgrund von epithelialen Karzinomen wie Ovarial-, Brust- und gastrointestinalen Karzinomen zu dokumentieren. Dabei werden unter anderem folgende Daten gesammelt und mittels deskriptiver Statistik ausgewertet: zugrundeliegende Tumorerkrankung, demografische Daten, immunologische Parameter, vorausgegangene Chemotherapie und/oder andere Antikörpertherapien, Tumorstadium, klinischer Verlauf und Verträglichkeit von Removab®. Die Studie wird in Deutschland durchgeführt.

CARMA steht für „Catumaxomab for the therapy of malignant ascites patients“.

Über die Phase-II-Studien beim Ovarialkarzinom

Die erste Studie wurde durchgeführt, um die Verträglichkeit und Sicherheit einer intraperitonealen Catumaxomab-Therapie als Konsolidierung nach erfolgter radikaler Tumoroperation und first-line-Chemotherapie zu untersuchen. 47 Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO IIb-IV) mit komplettem Ansprechen auf eine Standardchemotherapie wurden in die einarmige Studie eingeschlossen. Die Patientinnen erhielten vier Dosen Catumaxomab (10, 20, 50 bzw. 150 µg) intraperitoneal über jeweils drei Stunden.

Unter den 37 Patientinnen (78,7%), die mehr als eine Infusion erhielten, konnten bei 32 (86,5%) Patientinnen alle vier geplanten Dosen verabreicht werden.

Mindestens eine therapiebedingte Nebenwirkung wurde bei jeder Patientin beobachtet (731 Ereignisse insgesamt). Am häufigsten wurde über Übelkeit, Erbrechen, Fieber sowie Bauchschmerzen berichtet.

Mit folgenden Verabreichungen sank die Häufigkeit der Ereignisse ab. Nur eine Patientin hatte eine Nebenwirkung \geq Grad 3 nach erfolgter vierter Infusion. Der Kaplan-Meier-Schätzwert zum punktionsfreien und Gesamtüberleben 24 Monate nach Behandlungsende betrug 26,3% bzw. 80,3%.

Die zweite Studie wurde durchgeführt, um die Verträglichkeit und Durchführbarkeit einer intraperitonealen Catumaxomab-Therapie im Rahmen einer radikalen Tumorentfernung und anschließender Standardchemotherapie mit Paclitaxel und Platin zu untersuchen. Hierzu erfolgte bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen während einer Radikaloperation zunächst eine intraoperative Gabe von 10 µg Catumaxomab, die von vier weiteren intraperitonealen Gaben zu 10, 20, 50 und 150 µg über jeweils 3 Stunden gefolgt wurde. Die präsentierten Daten zur Sicherheit stammen von Patientinnen aus der Nachbeobachtung nach einem Monat.

41 von 58 gescreenten Patientinnen waren für diese Sicherheitsanalyse auswertbar. Alle 41 Patientinnen zeigten mindestens eine therapiebedingte Nebenwirkung (insgesamt 871 Ereignisse). Am häufigsten wurde über Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie Bauchschmerzen berichtet. Diese Nebenwirkungen waren im allgemeinen beherrschbar, zeitlich limitiert und reversibel. Das beobachtete Nebenwirkungsspektrum war im Wesentlichen durch den Wirkmechanismus von Removab® bedingt.

Die intraoperative Verabreichung von Catumaxomab ist durchführbar. Die postoperative Komplikationsrate lag bei 51,2% und damit über der im Protokoll festgelegten Rate von 48% aus einem monozentrischen, historischen Vergleichskollektiv. Diese potenziell höhere postoperative Komplikationsrate könnte durch die unmittelbare Verabreichung unter einer radikalen Tumorentfernung bedingt und durch die Methodik und das Design der Studie überschätzt sein.

Humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA)

Removab® (Catumaxomab) ist ein nicht-humanisierter Maus-/Ratten-Antikörper und kann somit die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) induzieren. Im Falle von Removab® handelt es sich bei diesen ADA um humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA), die gegen den Mausbestandteil des Antikörpers gerichtet sind und zu den Immunglobulinen gehören. Immunglobuline sind Proteine, die von Plasmazellen und Lymphozyten produziert werden und eine wesentliche Rolle in der körpereigenen Immunabwehr spielen.

Ephiteliales Zelladhäsionsmolekül (EpCAM)

EpCAM ist ein tumorassoziiertes Antigen, das sich auf der Mehrzahl der Karzinomzellen findet (epitheliale Tumore). In den meisten durch Karzinomzellen verursachten Aszites-Fällen wird EpCAM von den Tumorzellen exprimiert.

Maligner Aszites

Maligner Aszites kann von unterschiedlichen Tumoren verursacht werden. Die Besiedlung der Bauchhöhle mit Tumorzellen führt zu einer Ansammlung von Flüssigkeit in der Bauchhöhle und ist mit einer ungünstigen Prognose für den Patienten verbunden. Die häufigste Behandlungsmethode ist die Punktion der Bauchhöhle, die in der Regel im Abstand von ein bis zwei Wochen wiederholt werden muss und zu Komplikationen wie Infektionen oder hohem Flüssigkeits- und Proteinverlust führen kann. Removab® zerstört die Krebszellen in der Bauchhöhle und bekämpft damit direkt die Ursache des Aszites.

Fresenius ist ein weltweit tätiger Gesundheitskonzern mit Produkten und Dienstleistungen für die Dialyse, das Krankenhaus und die medizinische Versorgung von Patienten zu Hause. Im Geschäftsjahr 2009 erzielte das Unternehmen einen Umsatz von rund 14,1 Milliarden Euro. Zum 31. März 2010 beschäftigte der Fresenius-Konzern weltweit 132.242 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.

Weitere Informationen im Internet unter www.fresenius.de.

Fresenius Biotech ist ein Unternehmen des Gesundheitskonzerns Fresenius, das auf die Entwicklung und Vermarktung von Biopharmazeutika im Bereich der Onkologie und Transplantationsmedizin ausgerichtet ist. Fresenius Biotech hat seinen Sitz in München.

Weitere Informationen im Internet unter www.fresenius-biotech.de.

Removab® ist ein registrierter Produktname von Fresenius Biotech GmbH.

TRION Pharma ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das trifunktionale Antikörper gemeinsam mit Fresenius Biotech entwickelt und am Standort München produziert.

Weitere Informationen im Internet unter www.trionpharma.de.

Diese Mitteilung enthält zukunftsbezogene Aussagen, die gewissen Risiken und Unsicherheiten unterliegen. Die zukünftigen Ergebnisse können erheblich von den zurzeit erwarteten Ergebnissen abweichen, und zwar aufgrund verschiedener Risikofaktoren und Ungewissheiten wie zum Beispiel Veränderungen der Geschäfts-, Wirtschafts- und Wettbewerbssituation, Gesetzesänderungen, Ergebnisse klinischer Studien, Wechselkursschwankungen, Ungewissheiten bezüglich Rechtsstreitigkeiten oder Untersuchungsverfahren und die Verfügbarkeit finanzieller Mittel. Fresenius übernimmt keinerlei Verantwortung, die in dieser Mitteilung enthaltenen zukunftsbezogenen Aussagen zu aktualisieren.

Vorstand: Dr. Ulf M. Schneider (Vorsitzender), Rainer Baule, Dr. Francesco De Meo, Dr. Jürgen Götz, Dr. Ben Lipps, Stephan Sturm, Dr. Ernst Wastler
Aufsichtsrat: Dr. Gerd Krick (Vorsitzender)
Sitz der Gesellschaft: Bad Homburg, Deutschland/Eingetragen beim Amtsgericht Bad Homburg, HRB 10660