



Amgen Switzerland AG
Zählerweg 6; P.O. Box 1459
6301 Zug
Telefon: +41/(0)41 369 0103
Fax: +41/(0)41 369 0100
www.amgen.ch

Pressemitteilung

SWISSMEDIC ERTEILT ZULASSUNG FÜR XGEVA[®] (DENOSUMAB) ZUR BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT KNOCHENMETASTASEN SOLIDER TUMOREN

**Weltweit leiden 1,5 Millionen Menschen an Knochenmetastasenⁱ –
Amgen-Forscher entdecken Signalweg im Knochen und ermöglichen
so die Entwicklung einer neuen Therapie**

Zug, 9. Dezember 2011 – Das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic hat am 2. Dezember 2011 die Zulassung für den Wirkstoff Denosumab für die Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen solider Tumoren in Verbindung mit einer antineoplastischen Standardtherapie erteilt. Das unter dem Namen XGEVA[®] vermarktete Medikament wurde bereits 2010 in den USA und im Juli 2011 in der EU zugelassen.

„Knochenmetastasen stellen für Krebspatienten oft ein schwerwiegendes medizinisches Problem dar. Durch Metastasen geschwächte Knochen brechen leichter – auch an ungewöhnlichen Stellen wie der Wirbelsäule. Das ist für viele Patienten mit grossen Schmerzen verbunden“, sagt Prof. Richard Herrmann vom Universitätsspital Basel. „In klinischen Studien konnte beobachtet werden, dass Denosumab besser vor skelettassoziierten Komplikationen schützt als bisherige Therapiemöglichkeiten und die Schmerzprogression verzögert. Beide Faktoren tragen massgeblich zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung bei.“

Knochenmetastasen – die Ausbreitung der Krebserkrankung auf den Knochen – sind eine häufige Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung und werden weltweit bei mehr als 1,5 Millionen Menschen diagnostiziert.ⁱⁱ 50 bis 70 Prozent der Krebspatienten mit Knochenmetastasen erleiden skelettassoziierte Komplikationen (SRE).^{iii,iv,v} Dazu zählen neben Frakturen und Rückenmarkskompressionen auch Bestrahlungen des Knochens sowie operative Eingriffe am Knochen. Das primäre Ziel der Behandlung von Knochenmetastasen ist es daher, das Auftreten solcher skelettassoziiierter Komplikationen zu verhindern, und damit Schmerzen zu verhindern, die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen sowie Spitalaufenthalte zu reduzieren.

Amgen-Forscher entdecken Signalweg im Knochen

Aktuelle Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass der durch Krebs bedingte Knochenabbau massgeblich vom so genannten RANK-Ligand-Signalweg bestimmt wird. Dieser wurde in den 90er Jahren von Amgen-Wissenschaftlern entdeckt. RANK-Ligand ist ein Protein und spielt eine wichtige Rolle für die Bildung, Funktion und das Überleben der Osteoklasten –

der Zellen, die den Knochen abbauen. Denosumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der an den RANK-Ligand bindet und verhindert, dass dieser seinen Rezeptor RANK auf der Oberfläche der Osteoklasten aktiviert. Auf diese Weise reduziert Denosumab die Knochenzerstörung.

"Mit der Zulassung von XGEVA[®] haben die Wissenschaftler von Amgen den Höhepunkt jahrelanger Forschungsarbeit und Innovation erreicht", sagt Tomas Skacel, Medical Director bei Amgen Schweiz. „Am Anfang standen die Entdeckung des RANK-Ligand-Signalwegs und das Verständnis für die Rolle, die dieser in der Knochenbiologie spielt. Daraus entwickelte sich das klinische Studienprogramm zu Denosumab in der Onkologie." XGEVA[®] ist in der Schweiz zugelassen und wird in den nächsten Wochen verfügbar sein, wird aber noch nicht obligatorisch von den Krankenkassen vergütet.

Erfahrungen aus den klinischen Studien zu XGEVA[®]

Die Zulassung von XGEVA[®] basiert auf drei Studien im Direktvergleich von XGEVA[®] zu Zoledronsäure. Das klinische Phase-III-Prüfungsprogramm von XGEVA[®] umfasste mehr als 50 Tumorarten bei über 5.700 Patienten. In den Phase-III-Studien bewirkte Denosumab eine klinisch relevante Verbesserung bezüglich der Reduktion von skelettassoziierten Komplikationen gegenüber Zoledronsäure. XGEVA[®] wurde im Rahmen dieser Studien alle vier Wochen als subkutane Injektion in einer Dosis von 120 mg verabreicht; Zoledronsäure wurde alle vier Wochen als 15-minütige Infusion i.v. gegeben, wobei Dosisanpassungen im Hinblick auf die Nierenfunktion entsprechend der Fachinformation von Zoledronsäure vorgenommen wurden.

Bei Patienten mit Brust- oder Prostatakarzinom und Knochenmetastasen erwies sich XGEVA[®] bei der Senkung des SRE-Risikos gegenüber Zoledronsäure als signifikant überlegen. Bei Patienten mit Knochenmetastasen aufgrund anderer solider Tumoren oder Multiplem Myelom führte XGEVA[®] mit Blick auf die Reduktion des SRE-Risikos zu mindestens ebenso guten Ergebnissen wie die Behandlung mit Zoledronsäure. In einer integrierten Auswertung aller drei Studien wurde ebenfalls die Überlegenheit von Xgeva[®] gezeigt. XGEVA[®] führte zu einer Verzögerung des ersten SRE um 8,2 Monate (im Median) gegenüber Zoledronsäure. Die Zeit bis zum Auftreten eines ersten skelettassoziierten Ereignisses lag bei median 27,6 Monaten unter XGEVA[®] und 19,4 Monaten unter Zoledronsäure, ($p < 0,0001$). Unter XGEVA[®] sank das Risiko eines ersten SRE um 17 Prozent gegenüber Zoledronsäure.

Bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn keine oder leichte Schmerzen aufwiesen, verzögerte XGEVA[®] gegenüber Zoledronsäure die Zeit bis zum Auftreten moderater oder starker Schmerzen im Median um 55 Tage (198 gegenüber 143 Tage; $p=0,0002$). Die Dauer bis zur Schmerzlinderung war für XGEVA[®] und Zoledronsäure in jeder Studie sowie in der integrierten Analyse vergleichbar. Auch die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Kieferosteonekrose (ONJ) wurde bei ca. 1 - 2 % der Patienten verzeichnet, ein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit zwischen den beiden Behandlungsarmen bestand nicht. Hypokalzämie wurde im XGEVA[®]-Arm häufiger beobachtet (9,6 Prozent versus 5,0 Prozent). „Das Medikament wird im Allgemeinen gut vertragen. Zudem ist die Anwendung sehr einfach und unabhängig von der Nierenfunktion der Patienten“, sagt Prof. Richard Herrmann vom Universitätsspital Basel. Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben waren in den Behandlungsgruppen in allen drei Studien vergleichbar. XGEVA[®] wurde bereits in verschiedene aktuelle Therapie-Leitlinien aufgenommen.^{viviviiiixx}

Gesundheitssystem könnte von Reduktion skelettassoziierter Komplikationen profitieren

Die medizinische Versorgung von Krebspatienten, bei denen SREs infolge von Knochenmetastasen auftreten, verursacht erheblich höhere Kosten als die Versorgung von Patienten ohne solche Komplikationen.^{xi,xii,xiii} In den klinischen Studien wurde unter XGEVA® das Auftreten von SREs gegenüber Zolendronsäure nicht nur verzögert, sondern auch die Gesamtzahl der SREs reduziert.^{xiv} Die Ausgaben des Gesundheitssystems könnten somit reduziert werden.

Über Amgen:

Amgen erforscht, entwickelt, produziert und vertreibt innovative Medikamente. Seit 1980 zählt Amgen zu den Pionieren der Biotechnologie und war eines der ersten Unternehmen, das die neuen Möglichkeiten der Wissenschaft umsetzte und sichere und wirksame Arzneimittel aus dem Labor in die Produktion und schliesslich zu den Patienten brachte. Die Therapeutika von Amgen haben die medizinische Praxis verändert und weltweit Millionen von Menschen beim Kampf gegen Krebs, Nierenleiden, Osteoporose und andere schwere Krankheiten geholfen. Amgen setzte sich stetig dafür ein, die Lebensqualität der Menschen durch wissenschaftlichen Fortschritt entscheidend zu verbessern und arbeitet daher an der Entwicklung zahlreicher weiterer Medikamente. Weltweit beschäftigt Amgen rund 17.000 Mitarbeiter, davon über 300 in der Schweizer Filiale und dem internationalen Firmensitz in Zug, von dem aus alle Märkte ausserhalb Nordamerikas betreut werden. Weitere Informationen auf www.amgen.ch

Pressekontakt:

Amgen Switzerland AG
Friederike v. Redwitz
PR-Manager
Telefon: +41/(0)41 369 0103
Fax: +41/(0)41 369 0200
Email: friederike.von.redwitz@amgen.com

Zukunftsgerichtete Aussagen:

Diese Pressemitteilung enthält zukunftsgerichtete Aussagen, die sich auf die derzeitigen Erwartungen und Überzeugungen der Geschäftsführung begründen; sie unterliegen einer Reihe von Risiken, Unsicherheiten und Annahmen, die dazu führen könnten, dass die tatsächlichen Ergebnisse erheblich von den hier beschriebenen abweichen. Alle Aussagen, mit Ausnahme von Aussagen zu historischen Fakten, sind Aussagen, die in die Zukunft gerichtet sind. Hierzu zählen Umsatzschätzungen, Umsatzrenditen, Investitionsausgaben, Barmittel, sonstige Finanzkennzahlen, zu erwartende rechtliche, schiedsgerichtliche, politische, behördliche oder klinische Ergebnisse oder Verfahrensweisen, Verhaltensmuster von Kunden oder Verordnungsmuster bzw. Praktiken von Ärzten, Erstattungspraktiken und Behandlungsergebnisse sowie sonstige Schätzungen oder Ergebnisse. Zukunftsgerichtete Aussagen beinhalten erhebliche Risiken und Ungewissheiten, wie die nachfolgend aufgeführten und in den von Amgen bei der US-Börsenaufsichtsbehörde (SEC) eingereichten Berichte., Darunter befindet sich der jüngste Jahresbericht von Amgen auf Formular 10-K sowie die jüngsten periodischen Berichte von Amgen auf den Formularen 10-Q und 8-K, umfassender beschriebenen Risiken und Ungewissheiten. Bitte entnehmen Sie zusätzliche Information zu

den Ungewissheiten und Risikofaktoren bezüglich unseres Unternehmens den jüngsten Berichten von Amgen auf den Formularen 10-K, 10-Q und 8-K.

Für in die Zukunft gerichtete Aussagen kann keine Garantie gegeben werden und die tatsächlichen Ergebnisse können von unseren Prognosen erheblich abweichen. Die Entdeckung oder Identifizierung neuer Produktkandidaten oder die Entwicklung neuer Anwendungsgebiete für bestehende Produkte kann nicht garantiert werden und der Schritt vom Konzept zum Produkt ist ungewiss. Demzufolge kann keine Garantie übernommen werden, dass ein bestimmter Produktkandidat oder die Entwicklung eines neuen Anwendungsgebiets für ein bestehendes Produkt erfolgreich sein und zu einem im Handel erhältlichen Produkt führen wird. Des Weiteren garantieren präklinische Ergebnisse keine Sicherheit und Wirksamkeit eines Produktkandidaten beim Menschen. Die Komplexität des menschlichen Körpers kann nicht perfekt und manchmal nicht einmal angemessen im Computer simuliert oder auf Zellsysteme oder Tiermodelle übertragen werden. Die Zeit, die wir benötigen, um klinische Prüfungen durchzuführen und die behördliche Zulassung für das Inverkehrbringen einzuholen, variierte in der Vergangenheit und eine ähnliche Variabilität ist auch in Zukunft zu erwarten. Wir entwickeln unsere Produktkandidaten intern, in Lizenzkooperation, in Partnerschaften und Joint Ventures. Produktkandidaten, die aus solchen Geschäftsbeziehungen hervorgehen, können Gegenstand von Auseinandersetzungen zwischen den Parteien werden oder sich als weniger wirksam und sicher erweisen, als wir beim Eingehen der Geschäftsbeziehung angenommen hatten. Ferner können wir oder andere bei unseren Produkten nach ihrer Markteinführung Probleme bezüglich der Sicherheit, Nebenwirkungen oder der Herstellung feststellen. Unser Geschäftsbetrieb kann durch behördliche Untersuchungen, Rechtsstreitigkeiten und Produkthaftungsansprüche beeinträchtigt werden. Unsere Produktionskapazität für die Bereitstellung bestimmter bestehender oder zukünftiger Produkte ist in nicht unerheblichem Maße von Dritten abhängig und Einschränkungen bei der Lieferung können den Vertrieb bestimmter bestehender Produkte und die Entwicklung von Produktkandidaten beeinträchtigen.

Des Weiteren wird der Vertrieb unserer Produkte durch die Kostenerstattung dritter Ausgabenträger wie Regierungen, privaten Versicherungen und Managed-Care-Anbietern durch behördliche, klinische und Richtlinien betreffende Entwicklungen sowie durch nationale und internationale Trends hin zu Managed Care und Kostenbeschränkung im Gesundheitswesen und durch die US-amerikanische Gesetzgebung bezüglich der Preisgestaltung und Erstattung von Arzneimitteln beeinflusst. Staatliche und andere behördliche Vorschriften sowie Erstattungsverfahren können Entwicklung, Verwendung und Preisgestaltung unserer Produkte beeinflussen. Daneben stehen wir mit einigen unserer zugelassenen Produkte sowie der Entdeckung und Entwicklung neuer Produkte mit anderen Unternehmen in Wettbewerb. Wir gehen davon aus, dass einige unserer neueren Produkte, Produktkandidaten oder neuen Indikationen für bestehende Produkte nach ihrer Zulassung oder ihrem Inverkehrbringen dem Wettbewerb ausgesetzt sein könnten. Unsere Produkte müssen eventuell mit anderen Produkten mit niedrigeren Preisen, mit etablierten Erstattungsverfahren, mit besserer Leistung oder einfacherem Verabreichungsweg konkurrieren oder mit Produkten, die auf andere Weise mit unseren Produkten in Wettbewerb stehen. Obwohl wir routinemäßig Patente für unsere Produkte und Technologien anmelden, kann ferner der Schutz unserer Patente und Patentanmeldungen durch unsere Wettbewerber angefochten, für ungültig erklärt oder unterlaufen werden, weshalb nicht garantiert werden kann, dass wir Patentschutz für unsere Produkte oder Produktkandidaten erwirken bzw. aufrechterhalten können. Wir können keine Garantie dafür geben, dass wir kommerziell erfolgreiche Produkte hervorbringen oder den kommerziellen Erfolg unserer bestehenden Produkte aufrecht erhalten können. Unser Aktienkurs kann aufgrund tatsächlicher oder angenommener Marktchancen, Wettbewerbspositionen und Erfolg oder Misserfolg unserer Produkte oder Produktkandidaten Schwankungen unterworfen sein. Ferner kann die Offenlegung erheblicher Schwierigkeiten bei

einem Produkt, welches einem unserer Produkte ähnelt, für eine ganze Produktklassen zu erheblichen nachteiligen Auswirkungen hinsichtlich der Umsätze der betroffenen Produkte sowie unseres Geschäfts und unserer Betriebsergebnisse führen.

Die in dieser Pressemitteilung in Zusammenhang mit unseren Produktkandidaten aufgeführten wissenschaftlichen Informationen sind vorläufig und bedürfen weiterer Untersuchungen. Solche Produktkandidaten sind nicht von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassen und es können oder sollten keine Schlussfolgerungen bezüglich der Sicherheit oder Wirksamkeit dieser Produktkandidaten gezogen werden. Nur die FDA kann feststellen, ob Produktkandidaten sicher und wirksam für die Anwendung(en) sind, für die sie untersucht wurden. Ferner sind die in dieser Pressemitteilung im Zusammenhang mit neuen Anwendungsgebieten für unsere Produkte aufgeführten wissenschaftlichen Informationen vorläufig und bedürfen weiterer Untersuchungen; sie sind nicht Teil der durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA zugelassenen Produktinformation für diese Produkte. Die Produkte sind für die in dieser Pressemitteilung genannte(n) noch in der Erprobung befindliche(n) Anwendung(en) nicht zugelassen und es können und dürfen daher keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit der Produkte für diese Anwendung(en) gezogen werden. Nur die FDA kann feststellen, ob die Produkte für diese Anwendung(en) sicher und wirksam sind. Gesundheitsdienstleister sollten die von der FDA zugelassene Produktinformation für die Produkte zu Rate ziehen und verwenden und nicht auf die in dieser Pressemitteilung genannten Informationen zurückgreifen.

ⁱ Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997; 80(suppl): 1588-1594.

ⁱⁱ Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997; 80(suppl): 1588-1594.

ⁱⁱⁱ Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases. *Cancer* 2000;88:1082-1090.

^{iv} Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlated with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110:1860-1867.

^v Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors. *Cancer*. 2004;100:2613-2621.

^{vi} Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology Executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1221-1227.

^{vii} NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 2.2011, available at www.nccn.org

^{viii} NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer, Version 4.2011, available at www.nccn.org

^{ix} NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2012, available at www.nccn.org

^x Cardoso F. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2011) 22(suppl 6): vi25-vi30

^{xi} Delea T, Langer C, McKiernan J, et al. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology* 2004;67:390-396.

^{xiii} Schulman KL, Kohles J. Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. *American Cancer Society* 2007:2334-2342.

^{xiii} GVD/2007:2334-2342. Barber ISPOR 2008 Poster

^{xiv} Lipton A, et al. Presentation at ESMO 2010 (P1249).