

17. Juli 2007  
Kontakt:  
Birgit Grund  
Fresenius SE  
Investor Relations  
Tel. 06172 - 608 2485  
Fax 06172 - 608 2488  
e-mail: [ir-fre@fresenius.de](mailto:ir-fre@fresenius.de)  
Internet: <http://www.fresenius.de>

## Fresenius Investor News

### **Sekundäre Endpunkte der Phase II/III-Zulassungsstudie mit dem trifunktionalen Antikörper removab® bestätigen deutlichen Nutzen für Patienten mit malignem Aszites**

Die jetzt vorliegenden Daten weiterer sekundärer Endpunkte der Phase II/III-Studie mit removab (catumaxomab) bei malignem Aszites bestätigen einen deutlichen Nutzen für die mit dem Antikörper behandelten Patienten. Die neuen Auswertungen zeigen, dass removab zu einer deutlichen Verlängerung der Zeit bis zur Tumorprogression und zu einem positiven Trend für das Gesamtüberleben führt. Zudem konnte im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe eine Verlängerung des Punktionsintervalls erreicht werden, die auch nach Abschluss der Studie noch beobachtet wurde.

Die Auswertungen der randomisierten Studie umfassen Behandlungsdaten von 258 Patienten, die malignen Aszites aufgrund verschiedener Primärtumore entwickelt hatten. Die Patienten befanden sich meist in einem weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung und hatten im Mittel (Median) eine Lebenserwartung von zwei bis drei Monaten. Im primären Endpunkt hatte die Studie zuvor bereits gezeigt, dass mit removab behandelte Patienten im Vergleich zu den Patienten in der Kontrollgruppe mit alleiniger Punktion der Bauchhöhle ein signifikantes, über vierfach längeres punktionsfreies Überleben erreichten (Median 46 gegenüber 11 Tagen,  $p < 0,0001$ ). Auch die Zeitdauer von der Behandlung bis zur ersten therapeutisch notwendigen Punktion (punktionsfreie Zeit) verlängerte sich unter der Antikörper-Therapie im Median auf 77 Tage im Vergleich zu 13 Tagen in der Kontrollgruppe ( $p < 0,0001$ ). Im Gegensatz zum punktionsfreien Überleben wurden hierbei Patienten nicht eingerechnet, die verstarben, bevor eine erneute Punktion notwendig geworden wäre.

Für die Zeit bis zur Progression des zugrunde liegenden Tumors (Time to Progression, TTP) bestand ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Die Zeit bis zur Tumorprogression (sekundärer Studienendpunkt) betrug im Median für die 170 Patienten des removab-Arms 111 Tage, für die 88 Patienten des Kontrollarms lediglich 35 Tage ( $p < 0,0001$ ). Für die Gruppe der Patientinnen mit Ovarialkarzinom betrug dieser Wert ebenfalls 111 Tage bei

Behandlung mit removab gegenüber 35 Tagen in der Kontrollgruppe ( $p=0,0002$ ). In der Patientengruppe mit anderen Primärtumoren zeigte sich bei Behandlung mit removab ebenfalls eine deutliche Verlängerung der TTP. Sie betrug im Median 110 Tage, verglichen mit 34 Tagen unter alleiniger Punktion der Bauchhöhle ( $p<0,0001$ ).

Auch für das Gesamtüberleben zeichnet sich ein positiver Trend ab. Das Gesamtüberleben der in den removab-Arm eingeschlossenen 170 Patienten betrug im Median 72 Tage, verglichen mit 68 Tagen bei den 88 Patienten in der Kontrollgruppe ( $p=0,0846$ ). Ein Überlebensvorteil von im Median 18 Tagen zeigte sich in der prospektiv geplanten Auswertung der 131 Patienten, die protokollgemäß behandelt worden waren (removab 86 Tage, Kontrollgruppe 68 Tage,  $p=0,0085$ ). Ein positiver Trend zeigte sich ebenfalls bei Patienten mit Ovarialkarzinom: Bei ihnen betrug das mediane Gesamtüberleben bei Therapie mit removab 110 Tage gegenüber 81 Tagen bei alleiniger Punktion ( $p=0,1543$ ). Bei den Patienten mit Magenkarzinom (die größte Subgruppe innerhalb der Patienten, die an anderen Tumoren als Ovarialkarzinom erkrankt waren) ergab sich im Median ein Überlebensvorteil von 27 Tagen (removab 71 Tage, Kontrollgruppe 44 Tage,  $p=0,0313$ ).

Die nach Erreichen des primären Studienendpunktes (punktionsfreies Überleben) erhobenen Daten ergaben, dass die Zeitdauer zwischen der ersten und zweiten Punktion nach Abschluss der Behandlung mit removab im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe im Median weiterhin verlängert war (bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom 26 Tage in der removab-Gruppe gegenüber 13 Tagen in der Kontrollgruppe, bei Patienten mit anderen Tumorerkrankungen 24 Tage in der removab-Gruppe gegenüber 16 Tagen in der Kontrollgruppe).

Die sekundären Endpunkte der Studie und weitere nach Erreichen des primären Endpunkts erhobene Patientendaten belegen somit, dass Patienten selbst in einem weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium von der Therapie mit removab profitieren können. Die Ergebnisse weisen zudem darauf hin, dass removab bei verschiedenen Primärtumoren Wirkung zeigt. „Die Daten der Phase II/III-Studie zeigen deutliche Vorteile für die mit removab behandelten Patienten“, sagt Dr. Bernhard Ehmer, Geschäftsführer von Fresenius Biotech. „Außerdem deuten die Ergebnisse auch auf eine direkte antitumorale Wirkung des trifunktionalen Antikörpers hin. Die Daten zu den primären und sekundären Studienendpunkten sowie aus der Nachbeobachtung sind konsistent, zeigen einen deutlich positiven Trend und weisen allesamt in die richtige Richtung. Dies bestärkt uns ganz wesentlich in unserem weiteren Entwicklungsprogramm für die Studien mit removab bei Patienten mit Ovarial- oder Magenkarzinom.“

Fresenius Biotech bestätigt, dass die Einreichung der Zulassungsunterlagen bei der europäischen Behörde (EMA) zum Jahresende 2007 vorgesehen ist.

###

### **Zur Phase II/III- Studie mit removab**

Die Studie schloss 258 Patienten im Endstadium verschiedener Tumorerkrankungen ein, die unter symptomatischem, rezidivierendem malignen Aszites litten und auf eine Chemotherapie nicht mehr ansprachen oder nicht mehr damit behandelt werden konnten. 129 Patientinnen litten an einem Ovarialkarzinom, während bei den

restlichen 129 Teilnehmern andere epitheliale Tumoren vorlagen (51% Magen-, 10% Brustkrebs, 7% Bauchspeicheldrüsenkrebs, 6% Darmkrebs, 26% Sonstige). Die Studie war 2:1 randomisiert, so dass 170 Patienten dem removab-Arm zugeteilt wurden, während 88 Patienten ausschließlich durch Aszites-Punktion behandelt wurden. Nach Erreichen des Studienendpunktes wurden auch 51% der Patienten des Kontrollarms mit removab behandelt (Cross-over). removab wurde an den Tagen 0, 3, 7 und 10 intraperitoneal nach Parazentese in ansteigender Dosierung infundiert (131 Patienten erhielten alle vier Dosen mit 10, 20, 50 und 150 µg).

### **Wirkprinzip des trifunktionalen Antikörpers removab**

Ziel der Therapie mit trifunktionalen Antikörpern ist es, eine verstärkte Immunreaktion gegen Tumorzellen zu erreichen. removab besitzt zwei unterschiedliche Antigen-Bindungsstellen: Ein Antikörperarm bindet an EpCAM (Epitheliales Zelladhäsionsmolekül), das von vielen epithelialen Tumorarten überexprimiert wird, während der andere Arm T-Zellen erkennt. An den intakten Fc-Teil trifunktionaler Antikörper können akzessorische Immuneffektorzellen (Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen, natürliche Killerzellen) binden. Resultierend aus der simultanen Bindung erfolgt die gegenseitige Stimulierung und Aktivierung von T-Zellen und akzessorischen Zellen. Damit wird eine verstärkte Immunantwort gegen die Tumorzellen ermöglicht. Präklinische Daten weisen zudem darauf hin, dass eine anhaltende Immunisierung gegen das Wiederauftreten eines Tumors möglich ist. Neben removab befinden sich derzeit zwei weitere trifunktionale Antikörper, die gegen andere Tumorantigene gerichtet sind, in der klinischen Entwicklung.

### **Trifunktionale Antikörper**

Trifunktionale Antikörper sind Proteine, die unterschiedliche Zelltypen des körpereigenen Immunsystems simultan aktivieren und gezielt gegen den Tumor lenken. Trifunktionale Antikörper erreichen dadurch eine sehr effiziente Tumorzellerstörung und sind daher bereits bei niedrigsten Dosierungen therapeutisch wirksam. Trifunktionale Antikörper sind eine Entwicklung der TRION Pharma GmbH.

###

**Fresenius Biotech** ist ein Unternehmen des Gesundheitskonzerns Fresenius, das auf die Entwicklung und Vermarktung von Biopharmazeutika im Bereich der Onkologie, Immunologie und der regenerativen Medizin ausgerichtet ist. Weitere Informationen im Internet unter [www.fresenius-biotech.de](http://www.fresenius-biotech.de).

**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 2006 erzielte das Unternehmen einen Umsatz von rund 10,8 Milliarden Euro. Zum 31.03.2007 beschäftigte der Fresenius-Konzern weltweit 107.348 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Weitere Informationen im Internet unter [www.fresenius.de](http://www.fresenius.de).

**TRION Pharma** ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das auf Basis einer weltweit patentierten Plattformtechnologie trifunktionale Antikörper gemeinsam mit Fresenius Biotech entwickelt und am Standort München produziert. Weitere Informationen im Internet unter [www.trionpharma.de](http://www.trionpharma.de).

## Glossar

**Punktionsfreie Überlebenszeit (Puncture free Survival):** Zeitraum zwischen der letzten Infusion (Kontrollgruppe: Tag der Punktion) und der danach ersten nötigen Punktion beziehungsweise dem Eintreten des Todes.

**Progressionsfreie Überlebenszeit (TTP, Time to Progression):** Die Zeit bis zur Progression der Erkrankung.

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

Sitz: 61352 Bad Homburg v.d.H.

Handelsregister: AG Bad Homburg v.d.H.; HRB 10660

Vorstand: Dr. Ulf M. Schneider (Vorsitzender), Rainer Baule, Andreas Gaddum, Dr. Jürgen Götz, Dr. Ben Lipps, Stephan Sturm

Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Gerd Krick