

## **Aktuelles vom Amerikanischen Krebskongress 2019**

### **Checkpoint-Inhibitor Tecentriq: Verlängertes Überleben bei fortgeschrittenem triple-negativem Mammakarzinom und nicht- kleinzelligem Bronchialkarzinom mit Lebermetastasen**

#### **CLL14-Studie: Höchste Rate an MRD-Negativität aller bisheriger Studien**

Düsseldorf (12. Juni 2019) -- Auf der 55. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), die vom 31. Mai bis 4. Juni 2019 in Chicago, Ill./USA, stattfand, wurden insgesamt mehr als 150 Abstracts zu rund 17 (Prüf-)Substanzen von Roche zur Behandlung von 27 Krebsarten vorgestellt. Von besonderem Interesse waren dabei neue Daten zur Krebsimmuntherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Tecentriq®▼ (Atezolizumab) bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC) sowie nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) mit Lebermetastasen. So zeigen die Daten der zweiten Interimsanalyse der Studie IMpassion130, dass Frauen mit PD-L1 IC-positivem mTNBC im Median sieben Monate länger überlebten, wenn sie eine Kombination aus Tecentriq und Chemotherapie erhielten im Vergleich zu Patientinnen, die nur mit Chemotherapie behandelt wurden – das Mortalitätsrisiko sank um 29 %.1 Bei den als Hochrisikogruppe eingestuften NSCLC-Patienten mit Lebermetastasen ergab eine Subgruppenanalyse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie IMpower150 durch die Hinzunahme von Tecentriq zum bewährten Sandler-Schema eine Reduktion der Gesamtmortalität um 48 %.2

Für Patienten mit CLL zeigte das chemotherapiefreie Regime des glykomodifizierten anti-CD20-Antikörpers Gazyvaro® (Obinutuzumab) in Kombination mit dem gezielt wirksamen BCL-2-Hemmer Venclyxto®\*▼ (Venetoclax) eine bislang unerreichte Rate MRD-Negativität. Die Autoren der CLL14-Studie rechnen daher mit einer noch längerfristig wirksamen Therapie.

#### **mTNBC: OS bei PD-L1 IC-positiven Patienten um sieben Monate klinisch relevant verlängert**

Die doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie IMpassion130 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des PD-L1-Inhibitors Tecentriq in Kombination mit Chemotherapie (nab-

Paclitaxel) in der First-Line-Therapie des metastasierten TNBC im Vergleich zu Chemotherapie mit Placebo.<sup>3</sup>

Die auf dem diesjährigen ASCO vorgestellten Daten der zweiten Interimsanalyse bestätigen den bereits zuvor beobachteten klinisch relevanten Trend für ein verlängertes Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit positiver PD-L1 Expression auf  $\geq 1$  % der tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC).<sup>1</sup> Insgesamt lebten diese Studienteilnehmer unter Hinzunahme von Tecentriq zur Chemotherapie sieben Monate länger (OS: 25,0 vs. 18,0 Monate im Vergleichsarm). Das entspricht einer klinisch relevanten Reduktion des Sterberisikos um 29 % (HR: 0,71; 95 %-KI: 0,54 – 0,93). Über die Hälfte der mit Tecentriq behandelten PD-L1 IC-positiven Patienten waren nach zwei Jahren noch am Leben (51 % vs. 37 % im Vergleichsarm).

Bereits die erste Interimsanalyse der Studie hatte für Aufsehen gesorgt, da sie für Patienten in der Intention-to-Treat-Population einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ergab (PFS: 7,16 vs. 5,49 Monate; HR: 0,80; 95 %-KI: 0,69 – 0,92;  $p = 0,0025$ ).<sup>3</sup> Bei Patienten mit positivem PD-L1 IC-Status reduzierte sich das Progressionsrisiko signifikant um 38 % (PFS: 7,46 vs. 4,96 Monate im Placebo-Arm; HR: 0,62; 95 %-KI: 0,49 – 0,78;  $p < 0,0001$ ). Die First-Line-Kombination erwies sich als sicher und gut verträglich. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse (Grad 3-4) waren konsistent mit den bereits bekannten Sicherheitsprofilen der Monopräparate.

Diese Ergebnisse sind umso bemerkenswerter, als dass triple-negativer Brustkrebs in metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Stadien als aggressive Tumorform mit schlechter Prognose gilt und schwer zu behandeln ist. Bisher ließ sich mit keiner zielgerichteten Therapie ein Vorteil des Gesamtüberlebens zeigen. Die Studie IMpassion130 liefert die ersten positiven Phase-III-Daten zur Krebsimmuntherapie beim mTNBC und kündigt damit einen bedeutenden Therapiefortschritt für die betroffenen Patienten an. Im März 2019 erfolgte die Zulassung von Tecentriq in Kombination mit nab-Paclitaxel in den USA als erste Immuntherapie für das triple-negative Mammakarzinom, eine EU-Zulassung wird für den Herbst 2019 erwartet.

### **NSCLC mit Lebermetastasen: Mortalitätsrisiko fast halbiert**

Tecentriq ist in der EU bereits seit März 2019 für die First-Line-Therapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie zugelassen.<sup>4</sup> Grundlage dafür waren die Ergebnisse der randomisierten Open-label-Phase-III-Studie IMpower150. Eine Besonderheit war, dass die Studie prospektiv auf die

Patientengruppe mit Lebermetastasen stratifizierte, die als ein Marker für eine schlechte Prognose gelten. Erstmals konnte für dieses Patientenkollektiv ein OS-Vorteil unter der Kombination mit einem Krebsimmuntherapeutikum gezeigt werden: 5,6 Das Mortalitätsrisiko reduzierte sich unter der Therapie mit Tecentriq, Avastin® (Bevacizumab) und Chemotherapie um 48 % (OS: 13,3 vs. 9,4 Monate; HR = 0,52; 95 % KI: 0,33 - 0,82).

Die auf dem ASCO vorgestellten Daten charakterisieren das 162 Patienten umfassende Kollektiv mit Lebermetastasen genauer (Follow-up von mind. 20 Monaten).<sup>2</sup> Diese Patienten hatten im Median eine Filialisierung an 3 verschiedenen Lokalisationen und zur Baseline eine mediane Summe des längsten Durchmessers (SLD) der Target-Läsionen von 109 mm (Range: 10-249 mm). Die Ergebnisse zeigen: Die Vierfachkombination aus Tecentriq in Kombination mit Avastin und Carboplatin/Paclitaxel zeigte bei diesen Hochrisikopatienten eine sehr hohe Ansprechrate von 60,8 % und verlängerte neben dem OS auch das mediane progressionsfreie Überleben signifikant (mPFS: 8,2 vs. 5,4 Monate; HR 0,41; 95 %-KI: 0,26 - 0,62). Der supraadditive Effekt von Tecentriq und Avastin mit Chemotherapie erzielte bei hoher Ansprechrate auch ein langes medianes Ansprechen von 10,7 Monaten (mDOR: 10,7 vs. 4,6 Monate; HR 0,39; 95 %-KI: 0,21 - 0,73), sodass die meisten Patienten lange von der Therapie profitieren konnten.<sup>2</sup> Die Patienten erhielten darüber hinaus eine Chemotherapie-freie Erhaltungstherapie aus Tecentriq und Avastin. Die First-Line-Kombination mit Tecentriq war sicher und verträglich, es traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Ziel der Kombination aus Tecentriq, Avastin und Chemotherapie ist es, ein immunogenes Umfeld im Tumor zu schaffen, um das Potential der Immuntherapie optimal auszuschöpfen. Während die Therapie mit Avastin die VEGF-bedingte Immunsuppression inhibiert, unterstützt Tecentriq die T-Zell-Aktivierung und stellt die Anti-Tumor-Immunität des Organismus wieder her. Die Chemotherapie fördert zudem die Freigabe von Tumorantigenen und intensiviert die Immunantwort.

### **Chemotherapiefreies Schema begrenzter Dauer verspricht langfristige Wirksamkeit bei CLL**

Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie sind typischerweise höheren Alters und leiden entsprechend häufig an Begleiterkrankungen. Daher streben moderne Therapien möglichst schonende Schemata an. Die CLL14-Studie untersuchte die Kombination des glykomodifizierten anti-CD20-Antikörpers Gazyvaro (Obinutuzumab, G) mit dem gezielt wirksamen BCL-2-Inhibitor Venclyxto (Venetoclax, Ven) in der Erstlinientherapie bei dieser Patientengruppe. Verglichen wurde gegen die Kombination von

Gazyvaro mit Chlorambucil (G-Clb).

G-Ven erreichte sowohl beim Gesamtansprechen (OR), als auch beim kompletten Ansprechen (CR) deutlich bessere Ergebnisse als G-Clb (OR: 85 vs. 71 %,  $p = 0,0007$ ; CR: 50 vs 23 %,  $p < 0,001$ ). Weiterhin zeigt G-Ven nach einer medianen Beobachtungsdauer von 28 Monaten ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben/PFS (HR: 0,35, CI: 0,23; 0,53;  $p < 0,0001$ ), wenngleich das mediane PFS noch in keinem Arm erreicht war. Wie die Autoren der Deutschen CLL Studiengruppe betonten, deutete zusätzlich die sehr viel höhere Rate an Patienten ohne molekularem Nachweis einer Resterkrankung (MRD-negativ)\*\* auf eine längerfristig wirksame Therapie mit G-Ven hin (76 vs. 35 % im peripheren Blut, 57 vs. 17 % im Knochenmark). Diese Therapie erreichte damit die höchste Rate an MRD-Negativität aller bisheriger, prospektiver, randomisierter Studien.

Ausprägung und Häufigkeit der Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen vergleichbar.<sup>7</sup>

Venclyxto wird gemeinsam von AbbVie and Roche entwickelt. In den USA vertreiben AbbVie und Genentech, Teil der Roche Gruppe, das Produkt gemeinsam, außerhalb der USA ist AbbVie zuständig.

## **Anmerkungen**

\*Venclyxto ist eine eingetragene Marke von Abbvie

\*\*Messung 3 Monate nach Ende der Therapie mittels ASO-PCR, Sensitivität  $< 10^{-4}$

## **Literatur**

1. Schmid P et al., ASCO 2019; J Clin Oncol 2019; 37: Abstract 1003
2. Socinski MA et al., J Clin Oncol 2019; 37 (Suppl; Abstr 9012)
3. Schmid P et al., N Engl J Med 2018; 379: 2108-2121
4. Fachinformation Tecentriq®, Stand Mai 2019
5. Socinski MA et al., J Clin Oncol 2018; 36 (Suppl; Abstract 9002)
6. Socinski MA et al., N Engl J Med 2018; 378: 2288-230

7. Fischer K et al., J Clin Oncol 2019; 37 (Suppl; Abstr 7502)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG ([grenzach.drug\\_safety@roche.com](mailto:grenzach.drug_safety@roche.com) oder Fax +49 7624/14 3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234).

### **Eindeutige Kennzeichnung von biologischen Arzneimitteln in der medizinischen Kommunikation**

Für die Patientensicherheit ist es wichtig, biologische Arzneimittel durch ihren Handelsnamen klar zu kennzeichnen. Nur so kann gewährleistet werden, dass mögliche Nebenwirkungen eindeutig einem bestimmten Produkt zugeordnet und zurückverfolgt werden können. Analog europäischer behördlicher Vorgaben für die Dokumentation des Handelsnamens in der Patientenakte nennt Roche in Publikationen, Texten und Presseinformationen deshalb neben dem internationalen Freinamen auch den Handelsnamen.

### **Roche weltweit**

Roche ist ein globales Unternehmen mit Vorreiterrolle in der Erforschung und Entwicklung von Medikamenten und Diagnostika und ist darauf fokussiert, Menschen durch wissenschaftlichen Fortschritt ein besseres, längeres Leben zu ermöglichen. Dank der Kombination von Pharma und Diagnostika unter einem Dach ist Roche führend in der personalisierten Medizin – einer Strategie mit dem Ziel, jeder Patientin und jedem Patienten die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen.

Roche ist das größte Biotech-Unternehmen weltweit mit differenzierten Medikamenten für die Onkologie, Immunologie, Infektionskrankheiten, Augenheilkunde und Erkrankungen des Zentralnervensystems. Roche ist auch der bedeutendste Anbieter von In-vitro-Diagnostika und gewebebasierten Krebstests und ein Pionier im Diabetesmanagement. Seit der Gründung im Jahr 1896 erforscht Roche bessere Wege, um Krankheiten zu verhindern, zu erkennen und zu behandeln und leistet einen nachhaltigen Beitrag zur gesellschaftlichen Entwicklung. Zum Ziel des Unternehmens gehört es durch Kooperationen mit allen relevanten Partnern den Zugang von Patienten zu medizinischen

Innovationen zu verbessern. Auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation stehen heute 30 von Roche entwickelte Medikamente, darunter lebensrettende Antibiotika, Malariamittel und Krebsmedikamente. Ausgezeichnet wurde Roche zudem bereits das zehnte Jahr in Folge als das nachhaltigste Unternehmen innerhalb der Pharmabranche im Dow Jones Sustainability Index.

Die Roche-Gruppe mit Hauptsitz in Basel, Schweiz ist in über 100 Ländern tätig und beschäftigte 2018 weltweit rund 94.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Im Jahr 2018 investierte Roche CHF 11 Milliarden in Forschung und Entwicklung und erzielte einen Umsatz von CHF 56,8 Milliarden. Genentech in den USA gehört vollständig zur Roche-Gruppe. Roche ist Mehrheitsaktionär von Chugai Pharmaceutical, Japan.

- Weitere Informationen finden Sie unter [www.roche.com](http://www.roche.com)

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

## **Roche in Deutschland**

Roche beschäftigt in Deutschland rund 16.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in den Bereichen Pharma und Diagnostik. Das Unternehmen ist an den drei Standorten in Grenzach-Wyhlen (Roche Pharma AG), Mannheim (Roche Diagnostics GmbH, Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Roche Diabetes Care GmbH sowie Roche Diabetes Care Deutschland GmbH) und Penzberg (Biotechnologie-Kompetenzzentrum, Roche Diagnostics GmbH) vertreten. Die Schwerpunkte erstrecken sich über die gesamte Wertschöpfungskette der beiden Geschäftsbereiche Pharma und Diagnostics: von Forschung und Entwicklung über Produktion, Logistik bis hin zu Marketing und Vertrieb, wobei jeder Standort neben dem Deutschland-Geschäft auch globale Aufgaben wahrnimmt. Roche bekennt sich klar zu den deutschen Standorten und hat in den letzten fünf Jahren in diese über 2,7 Milliarden Euro investiert.

- Weitere Informationen zu Roche in Deutschland finden Sie unter [www.roche.de](http://www.roche.de)

## **Roche Pharma AG**

Die Roche Pharma AG im südbadischen Grenzach-Wyhlen verantwortet mit rund 1.500 hochqualifizierten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern das deutsche Pharmageschäft. Dazu gehören Marketing und Vertrieb von Roche Medikamenten in Deutschland sowie der Austausch mit Wissenschaftlern, Forschern und Ärzten in Praxen und Krankenhäusern. Im Bereich der

klinischen Forschung koordiniert der Standort alle  
zulassungsrelevanten Studien für Deutschland sowie Studien für bereits  
auf dem Markt befindliche Produkte. Für den europäischen Raum erfolgen  
in Grenzach-Wyhlen zudem zentrale Elemente der technischen  
Qualitätssicherung.

---

*Quelle: Roche Pharma, 12.06.2019 (tB).*