

Basel, 22. September 2009

## **Avastin könnte bei der Verbesserung des täglichen Lebens von Hirntumor-Patienten eine wichtige Rolle spielen**

**Nach einer Auswertung der BRAIN-Studie kann unter Avastin die neurokognitive Funktion stabilisiert oder verbessert und der Steroidbedarf reduziert werden**

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) gab heute die Resultate einer Auswertung der Phase-II-BRAIN-Studie zur Behandlung des wiederkehrenden oder fortschreitenden Glioblastoms (GBM) mit Avastin (Bevacizumab) allein oder in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Irinotecan bekannt. Neben den nach sechs Monaten höheren Überlebenschancen ohne Fortschreiten der Krankheit (progressionsfreies Überleben; PFS-6\*)<sup>1</sup> wurde nun ausserdem nachgewiesen, dass sich eine Behandlung auf Avastin-Basis auch auf das tägliche Leben der Patienten positiv auswirken kann<sup>2</sup>. Die in der BRAIN-Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse entsprachen jenen, die in anderen Studien bereits beobachtet wurden. Meldungen über neue Sicherheitssignale liegen nicht vor.

Diese Auswertung wurde heute auf Europas grösstem wissenschaftlichem Krebskongress, dem 15. Kongress der European CanCer Organisation (ECCO) und 34. Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO), vorgestellt. Sie zeigte, dass Patienten, die auf eine Behandlung auf Avastin-Basis ansprachen, zusätzlich von einer Stabilisierung oder Verbesserung der neurokognitiven Funktion und einer Verminderung ihrer Steroiddosis profitieren können<sup>2</sup>.

„Durch Stabilisierung der neurokognitiven Funktion und Senkung des Steroidbedarfs lässt sich das tägliche Leben von Patienten mit wiederkehrendem GBM verbessern. Angesichts der schlechten Prognose ist dies ein Hauptziel der Behandlung,“ so Professor James Vredenburgh, Medizinischer Direktor des Adult Clinical Service am Duke University Medical Center in Durham, USA. „Neben dem bereits nachgewiesenen Nutzen im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben kann sich eine Behandlung auf Avastin-Basis nach dieser Auswertung auch auf das tägliche Leben der Patienten günstig auswirken. So können Ärzte, Patienten und deren Pflegepersonen neue Hoffnung schöpfen.“

---

\* In der BRAIN-Studie war PFS-6 definiert als prozentualer Anteil der Patienten, die nach 24 Monaten ohne Fortschreiten der Krankheit am Leben waren.

Zur neurokognitiven Funktion gehört neben der Denk- und Gedächtnisleistung auch das Urteilsvermögen und die Fähigkeit zu abstraktem Denken. Einbussen dieser Hirnfunktion sind beim GBM häufig und können für die Patienten und deren Angehörige sehr belastend sein. Bei manchen Patienten konnte unter der Behandlung auf Avastin-Basis zudem der Steroidbedarf gesenkt werden. Steroide sind bei vielen GBM-Patienten für die Beherrschung der Krankheitserscheinungen wichtig, können aber zu Komplikationen wie Gewichtszunahme, Schlaflosigkeit und Verhaltensänderungen führen. Durch Reduktion der Steroiddosis lassen sich die Nebenwirkungen einer längerfristigen Steroidbehandlung vermindern.

Das GBM ist die häufigste und aggressivste Form maligner primärer Hirntumore. In den meisten Fällen kommt es nach der ersten Behandlung zu einem Rückfall oder zum Fortschreiten der Erkrankung<sup>3,4</sup>. Kehrt die Krankheit zurück, dann ist die Prognose besonders schlecht. Daher ist die Verbesserung des täglichen Lebens der Patienten eines der Behandlungsziele.

„Avastin stellt auch weiterhin seinen Nutzen in einer ständig steigenden Zahl verschiedener Krebsarten unter Beweis,“ so William M. Burns, CEO der Division Pharma von Roche. „Die Behandlung auf Avastin-Basis kann das Leben von Glioblastom-Patienten entscheidend verändern.“

Avastin hemmt den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gezielt. Dieser spielt bei der Tumor-Angiogenese eine ganz zentrale Rolle. Darunter versteht man die Bildung und Aufrechterhaltung von Blutgefässen. Ohne diesen Vorgang kann der Tumor nicht wachsen und nicht streuen. Beim GBM hat der VEGF eine sehr hohe Konzentration. Durch Hemmung der Angiogenese kontrolliert Avastin das Tumorwachstum.

Im Mai 2009 erhielt Avastin von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA eine beschleunigte Zulassung zur Behandlung von GBM-Patienten, deren Krankheit nach vorangehender Behandlung fortgeschritten ist. Die Zulassung erfolgte auf der Grundlage von Daten aus der BRAIN-Studie (AVF3708g) und einer NCI-Studie (NCI 06-C-0064E). Die BRAIN-Studie wurde vor kurzem im Journal of Clinical Oncology veröffentlicht<sup>1</sup>. Die Daten werden derzeit mit den Zulassungsbehörden in Europa diskutiert und haben bereits zu Zulassungen in der Schweiz, Albanien, der Dominikanischen Republik, Indien, Moldavien und der Ukraine geführt.

Eine grosse Phase-III-Studie mit über 900 Patienten zur Avastin-Therapie bei neu diagnostiziertem GBM (AVAGLIO) läuft derzeit.<sup>5</sup>

## **Über die BRAIN-Studie**

Bei der BRAIN-Studie handelte es sich um eine in den USA durchgeführte offene, multizentrische, nicht-vergleichende Phase-II-Studie mit 167 Patienten mit histologisch gesichertem GBM, deren Krankheit nach einer ersten Behandlung mit Temozolomid und Bestrahlung fortgeschritten war. Die primären Endpunkte der BRAIN-Studie waren progressionsfreies Überleben-6 (PFS-6; definiert als prozentualer Anteil der Patienten, die nach 24 Wochen ohne Fortschreiten der Krankheit noch am Leben waren) und objektive Ansprechrate (ORR; definiert als Voll- oder Teilremission in zwei aufeinander folgenden, im Abstand von 4 Wochen durchgeführten Magnetresonanztomographie-Untersuchungen). Als sekundäre Endpunkte wurden Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Dauer des Ansprechens auf die Behandlung und Sicherheit untersucht. In der BRAIN-Studie wurde Avastin in einer Dosierung von 10 mg/kg alle zwei Wochen entweder als Monotherapeutikum (BEV) oder in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Irinotecan (BEV-IRI) untersucht.

In dieser neuesten Auswertung der BRAIN-Studie konnte Folgendes nachgewiesen werden<sup>2</sup>:

### **Steroidbedarf**

Von den Patienten ohne Kortikosteroidbedarf in der Ausgangslage benötigten mehr als 75 % der mit Avastin allein und 65 % der mit Avastin plus Chemotherapie behandelten Patienten auch im weiteren Verlauf keine Steroide.

- Die meisten Patienten, bei denen ein objektives Ansprechen verzeichnet werden konnte bzw. die nach 24 Wochen ohne Fortschreiten der Krankheit noch am Leben waren, profitierten unter der Behandlung auf Avastin-Basis von einer nachhaltigen Verminderung der Steroiddosis.
  - In der Ausgangslage wurde mehr als die Hälfte der Patienten (50,6 % unter BEV bzw. 52,4 % unter BEV-IRI) mit systemischen Kortikosteroiden behandelt. Für diese Patienten wurden folgende Resultate erhoben:
  - Bei den Patienten mit einer (Voll- oder Teil)remission unter der Behandlung auf Avastin-Basis konnte bei 57 % der mit Avastin allein bzw. bei 64 % der mit Avastin + Chemotherapie behandelten Patienten eine nachhaltige Verminderung der Anwendung von Steroiden (definiert als Möglichkeit, mindestens die Hälfte der Zeit unter der geprüften Therapie die Steroiddosis mindestens zu halbieren) erreicht werden.
  - Bei den Patienten, die nach 24 Wochen ohne Fortschreiten der Krankheit noch am Leben waren,

konnte bei 58 % der mit Avastin allein bzw. bei 86 % der mit Avastin + Chemotherapie behandelten Patienten eine nachhaltige Reduktion der Steroiddosis (definiert als Möglichkeit, mindestens die Hälfte der Zeit unter der geprüften Therapie die Steroiddosis mindestens zu halbieren) erreicht werden.

### **Neurokognitive Funktion**

Bei den meisten Patienten, bei denen ein objektives Ansprechen verzeichnet werden konnte bzw. die nach 24 Wochen ohne Fortschreiten der Krankheit noch am Leben waren<sup>\*\*</sup>, verbesserte sich die neurokognitive Funktion unter der Behandlung gegenüber der Ausgangslage oder blieb stabil.

- Bei den Patienten mit einem objektiven Ansprechen hatte sich die neurokognitive Funktion zum Zeitpunkt der Remission gegenüber der Ausgangslage bei 75 % der mit Avastin allein bzw. bei 60,7 % der mit Avastin + Chemotherapie behandelten Patienten verbessert oder war stabil geblieben.
- Bei den Patienten, die länger als 6 Monate progressionsfrei überlebten, hatte sich die neurokognitive Funktion nach 24 Wochen gegenüber der Ausgangslage bei 70,4 % der mit Avastin allein bzw. bei 70 % der mit Avastin + Chemotherapie behandelten Patienten verbessert oder war stabil geblieben.

Bereits zu einem früheren Zeitpunkt konnte in der BRAIN-Studie Folgendes nachgewiesen werden<sup>1</sup>:

- Für Avastin als Monotherapie zeigte sich in der Studie, dass nach sechs Monaten fast die Hälfte (42,6 %) der Patienten ohne Fortschreiten der Krankheit noch am Leben war (progressionsfreies Überleben). Bei Kombination von Avastin mit Irinotecan erhöhte sich der Anteil dieser Patienten auf 50,3 %.
- Fast ein Drittel (28 %) der Patienten in dieser Studie sprach auf Avastin als Monotherapie an. Bei diesen Patienten hat sich die Tumorgrosse also mindestens halbiert. Wurde Avastin mit Irinotecan kombiniert, dann sprachen 38 % der Patienten auf die Therapie an.
- Bei den mit Avastin allein behandelten Patienten lag die Gesamtüberlebensdauer im Median bei 9,2 Monaten. Unter der Kombination Avastin plus Irinotecan betrug der entsprechende Wert 8,7 Monate. Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt der Studie. Die meisten der in der BRAIN-Studie im Zusammenhang mit Avastin aufgetretenen unerwünschten Ereignisse schienen den früher in anderen Avastin-Studien gemeldeten zu entsprechen<sup>1</sup>.

---

<sup>\*\*</sup> Objektive Ansprechrates (Avastin 28,2 %; Avastin plus Chemotherapie 37,8 %) und PFS-6 (Avastin 42,6 %; Avastin plus Chemotherapie 50,3 %).

## **Über das Glioblastom**

Das Gliom (Gliazelltumor) ist die häufigste Form maligner primärer Hirntumoren (Tumoren, die im Gehirn entstehen) und macht rund ein Drittel aller diagnostizierten Fälle aus<sup>3</sup>. Das Glioblastom (oder Glioblastoma multiforme, GBM) ist die häufigste und aggressivste Form der Gliome<sup>3</sup>. Patienten mit einem Glioblastom haben eine schlechte Prognose, die hauptsächlich davon abhängig ist, wie erfolgreich der Tumor operativ entfernt werden kann.

In der EU erkranken jedes Jahr rund 13'000 Menschen an einem Glioblastom<sup>3</sup>. Nach der ersten Behandlung kommt es in den allermeisten Fällen zu einem Rückfall, und die Therapieoptionen bei solchen Glioblastom-Rezidiven sind bislang beschränkt<sup>4</sup>. Gemäss historischen Schätzungen sprechen weniger als 10 % der Patienten mit rezidivierendem GBM auf eine Behandlung an, und etwa 15 % der Patienten weisen nach sechs Monaten ein Überleben ohne Fortschreiten der Krankheit auf<sup>1,5</sup>. Von Avastin verspricht man sich in der Behandlung des GBM besonders viel, da diese Tumoren mit die höchsten Konzentrationen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) aller soliden Tumoren aufweisen.

## **Über Avastin**

Bei Avastin handelt es sich um einen Antikörper, welcher den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF spezifisch bindet und dabei blockiert. VEGF spielt bei der Tumor-Angiogenese eine ganz zentrale Rolle. Darunter versteht man die Bildung und Aufrechterhaltung von Blutgefässen. Ohne diesen Vorgang kann der Tumor nicht wachsen und nicht in andere Regionen des Körpers streuen (Metastasen bilden). Mit seinem gezielten Wirkmechanismus kann Avastin mit einem breiten Spektrum verschiedener Chemotherapien und anderer Krebsbehandlungen effektiv kombiniert werden. Avastin hilft, das Tumorwachstum zu kontrollieren, und verlängert bei einem nur geringen Einfluss auf die chemotherapiebedingten Nebenwirkungen das Überleben.

Avastin zeichnet sich bei verschiedenen Tumorarten durch nachgewiesene Überlebensvorteile aus. In Europa ist Avastin zur Behandlung fortgeschrittener Stadien von vier häufigen Krebsarten, nämlich Dickdarm- bzw. Enddarmkrebs, Brustkrebs, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (NSCLC) und Nierenkrebs, zugelassen. Zusammen sind diese Krebsarten jedes Jahr für über 2,5 Millionen Todesfälle verantwortlich<sup>6,7,8</sup>. In den USA war Avastin das erste von der FDA zugelassene antiangiogenetisch wirksame Medikament. Heute ist das Mittel zur Behandlung von fünf Tumorarten zugelassen: Dickdarm- bzw. Enddarmkrebs, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs, Brustkrebs, Hirntumoren (Glioblastom) und Nierenkrebs (Nierenzellkarzinom).

Bislang wurden bereits über 500'000 Patienten mit Avastin behandelt. In einem umfassenden klinischen Studienprogramm mit mehr als 450 klinischen Prüfungen wird Avastin bei verschiedenen Tumorarten (darunter Dickdarm- bzw. Enddarmkrebs, Brustkrebs, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs, Hirntumoren, Magen-, Eierstock- und Prostatakrebs sowie weitere Krebsarten) und in unterschiedlichen klinischen Situationen (fortgeschrittene oder frühe Krankheitsstadien) untersucht.

### **Über Roche**

Roche mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, ein führendes, forschungsorientiertes Unternehmen ist spezialisiert auf die beiden Geschäfte Pharma und Diagnostics. Als weltweit grösstes Biotech-Unternehmen entwickelt Roche klinisch differenzierte Medikamente für die Onkologie, Virologie, Entzündungs- und Stoffwechselkrankheiten und Erkrankungen des Zentralnervensystems. Roche, ein Pionier im Diabetesmanagement, ist auch der weltweit bedeutendste Anbieter von In-vitro-Diagnostik und gewebebasierten Krebstests. Medikamente und Diagnostika, welche die Gesundheit, die Lebensqualität und die Überlebenschancen von Patienten entscheidend verbessern sind das strategische Ziel der personalisierten Medizin von Roche. 2008 beschäftigte Roche weltweit über 80'000 Mitarbeitende und investierte fast 9 Milliarden Franken in die Forschung und Entwicklung. Der Konzern erzielte einen Umsatz von 45,6 Milliarden Franken. Genentech, USA, gehört vollständig zur Roche-Gruppe. An Chugai Pharmaceutical, Japan, hält Roche die Mehrheitsbeteiligung. Für weitere Informationen: [www.roche.com](http://www.roche.com).

Alle in dieser Mitteilung verwendeten oder erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

### **Weitere Informationen**

- Über Krebs: [www.roche.com/cancer.htm](http://www.roche.com/cancer.htm)
- B-Roll und Illustrationsmaterial: [www.thenewsmarket.com](http://www.thenewsmarket.com)

### **Medienstelle Roche-Gruppe**

Telefon: +41 -61 688 8888 / E-Mail: [basel.mediaoffice@roche.com](mailto:basel.mediaoffice@roche.com)

- Daniel Piller (Leiter)
- Alexander Klauser
- Martina Rupp
- Claudia Schmitt
- Nina Schwab-Hautzinger

## Quellen

1. Friedman H et al. J Clin Oncol 2009; 31. August [elektronische Publikation verfügbar vor der Druckversion als doi/10.1200/JCO.2008.19.8721] Letzter Zugriff am 1. September 2009 unter <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/JCO.2008.19.8721v1>.
2. J. Vredenburg et al. ECCO 15 ESMO 34 2009; Abstract #8707.
3. Decision Resources, Cancer Incidence in 5 Continents Version IX, CI5 IX, World Population Prospects, Central Brain Tumor Registry of the United States, National Swedish Brain Tumour Registry
4. Medscape. Recurrent Glioblastoma Multiforme: Definition of Recurrent GBM. Letzter Zugriff am 10. August 2009 unter: [http://www.medscape.com/viewarticle/540150\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/540150_2)
5. O. Chinot et al. ECCO 15 ESMO 34 2009; Poster #46
6. Garcia M et al. Global Cancer Facts & Figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007
7. WHO Cancer Factsheet N°297 – aktualisiert im Juli 2008. Letzter Zugriff am 24. März 2009 unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>.
8. Parkin DM et al. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.