

Basel, 20. November 2009

Beratender medizinischer EU-Ausschuss gibt keine Empfehlung für die Zulassung von Avastin für tödliche Form von Gehirntumor

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) hat heute bekannt gegeben, dass der EU-Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) eine negative Stellungnahme für die Zulassung von Avastin (Bevacizumab) in Glioblastoms, der aggressivsten Form der primären malignen Gehirntumoren, erteilt hat. Dabei geht es um den Einsatz von Avastin als Monotherapie oder in Kombination mit einer Irinotecan-Chemotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder fortschreitenden Glioblastoms (GBM). Der Ausschuss ist für die anfängliche Beurteilung der Medikamente zuständig, für die in Europa ein Antrag auf Marktzulassung gestellt wird. Die Stellungnahme basiert auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie BRAIN (AVF3708g)¹.

Als Haupteinwand führte der CHMP an, dass in der BRAIN-Studie eine Vergleichsgruppe ohne Avastin-Therapie fehlte. Bei seinen Zulassungsentscheidungen legt der CHMP normalerweise ausschliesslich Studien der Phase III zugrunde. Aufgrund der in der BRAIN-Studie beobachteten bemerkenswerten klinischen Wirkung von Avastin hatte Roche beschlossen, die Daten weltweit bei den Zulassungsbehörden einzureichen. Roche ist auch weiterhin überzeugt, dass die Ergebnisse der BRAIN-Studie, die im Oktober 2009 im Journal of Clinical Oncology¹ veröffentlicht wurden, stichhaltig und aussagekräftig sind. Die in der BRAIN-Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprachen denen, die bereits früher bei Avastin beobachtet wurden. Es liegen keine Meldungen über neue Sicherheitsaspekte vor.¹

„Wir sind sehr enttäuscht über die Stellungnahme des CHMP, da sie zu Verzögerungen bei einer wichtigen neuen Behandlungsoption für die Patienten führt. Wir sind der festen Überzeugung, dass Avastin eine neue Behandlungsoption für Ärzte in der EU ist, und Hirntumorpatienten Hoffnung bringen kann – so wie es in den USA und anderen Ländern bereits der Fall ist“, kommentierte William M. Burns, CEO der Division Pharma von Roche. „Das rezidivierende Glioblastom ist eine seltene Erkrankung, wo ein grosser medizinischer Bedarf besteht. Wir werden uns auch weiterhin dafür einsetzen, Avastin für Glioblastom-Patienten in Europa verfügbar zu machen.“

Im Mai 2009 erhielt Avastin von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA eine beschleunigte Zulassung

zur Behandlung von GBM-Patienten mit fortschreitender Erkrankung nach einer vorausgegangenen Therapie. Die Zulassung erfolgte auf der Grundlage von Daten aus der BRAIN-Studie (AVF3708g) und einer NCI-Studie (NCI 06-C-0064E). Die Schweiz und zehn andere Länder haben den signifikanten klinischen Nutzen von Avastin bei Patienten mit GBM bereits anerkannt und ihre Zulassung erteilt.

Durch verschiedene, von Prüfern initiierte klinische Studien führt Roche zurzeit weitere Untersuchungen zur Rolle von Avastin bei GBM. Darüber hinaus läuft zurzeit eine grosse Phase-III-Studie (AVAGLIO) unter Beteiligung von mehr als 900 Patienten mit einem neu diagnostizierten Hirntumor. Ziel dieser Studie ist es, die weltweite Zulassung zu beantragen⁵.

Avastin hat bei mehreren Krebsarten Vorteile im Überleben gezeigt. In Europa ist es zur Behandlung von vier häufigen Krebsarten im fortgeschrittenen Stadium zugelassen: Dickdarmkrebs, Brustkrebs, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (NSCLC) und Nierenkarzinom. Gemeinsam verursachen diese Krebsarten jedes Jahr mehr als 2,5 Millionen Todesfälle^{6,7,8}. Bislang wurden mehr als eine halbe Million Patienten mit Avastin behandelt.

Informationen zum Glioblastom

Das Gliom ist die häufigste Form unter den primären Hirntumoren und macht etwa ein Drittel aller diagnostizierten Fälle aus⁹. Ferner sind rund 80 % aller malignen primären Hirntumoren Gliome⁹. Das Glioblastom (oder Glioblastoma multiforme, GBM) ist die häufigste und aggressivste Form des Glioms⁹. Patienten mit einem GBM haben eine schlechte Prognose. Die Behandlungsoptionen für GBM hängen von vielen Faktoren ab, darunter vom Ort und der Grösse des Tumors sowie vom allgemeinen Gesundheitszustand und Alter des Patienten¹⁰.

In der EU erkranken jährlich 17 000 Personen an einem Glioblastom². Nach der ersten Behandlung kommt es in den meisten Fällen zu einem Rezidiv. Die Therapieoptionen bei einem Rezidiv sind beschränkt und die Prognose für diese Patienten äusserst schlecht³. Früheren Schätzungen zufolge sprechen weniger als 10 Prozent der Patienten mit rezidivierendem GBM auf eine Behandlung an und bei ca. 15 Prozent zeigt sich ein sechsmonatiges Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung^{1,5}. Von Avastin verspricht man sich bei der Behandlung des GBM besonders viel, da diese Tumoren sehr hohe Konzentrationen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF)¹¹ aufweisen.

Informationen zur BRAIN-Studie (AVF3708g)

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 MRT-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 Monotherapie (BEV) oder in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Irinotecan (BEV-IRI) untersucht.

Die wichtigsten Ergebnisse der BRAIN-Studie:

- Die Auswertung der Behandlung mit Avastin als Monotherapie ergab, dass nach sechs Monaten mehr als 40 % (42,6 %) der Patienten ohne Fortschreiten der Krankheit noch am Leben waren (PFS-6). Wurde Avastin mit Irinotecan kombiniert, erhöhte sich diese Zahl auf 50,3 % der Patienten¹.
- In der Studie sprach über ein Viertel (28 %) der Patienten auf Avastin als Monotherapie an, was bedeutet, dass die Tumorgrosse um mindestens 50 % zurückging. Bei Gabe von Avastin in Kombination mit Irinotecan kam es bei 38 % der Patienten zu einem Ansprechen auf Avastin¹.
- Die ausschliesslich mit Avastin behandelten Patienten wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 9,2 Monaten auf. Bei Patienten, die Avastin in Kombination mit Irinotecan erhielten, lag der Wert bei 8,7 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt der Studie¹.
- Die in der BRAIN-Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprachen denen, die bereits früher bei Avastin beobachtet wurden. Es liegen keine Meldungen über neue Sicherheitsaspekte vor¹.
- Jüngste Ergebnisse zeigen das Potenzial für zusätzliche positive Auswirkungen auf das tägliche Leben der Patienten. Die Mehrzahl der Patienten, die auf eine Avastin-basierte Therapie ansprachen, zeigten eine Stabilisierung oder Verbesserung der neurokognitiven Funktion zum Zeitpunkt des Ansprechens und eine Senkung des Steroidbedarfs gegenüber der Baseline⁴.

Informationen zur AVAGLIO-Studie

Die AVAGLIO-Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie unter Beteiligung von über 900 Patienten mit einem neu diagnostizierten, histologisch bestätigten GBM. Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Avastin in Kombination mit der Standardtherapie (Temozolomid-Chemotherapie und Bestrahlung) im Anschluss an eine Operation.

Die primären Endpunkte der AVAGLIO-Studie sind das progressionsfreie Überleben (definiert als Zeitraum, in dem die Patienten ohne Verschlechterung ihrer Erkrankung am Leben bleiben) und das Gesamtüberleben. Als sekundäre Endpunkte werden die Überlebensraten nach ein und zwei Jahren sowie Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht.

Informationen zu Avastin

Avastin ist ein Antikörper, der den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF spezifisch bindet und dabei blockiert. Der VEGF spielt bei der Gefäßbildung (Angiogenese) des Tumors eine zentrale Rolle. Die Angiogenese ist ein unerlässlicher Vorgang, der für das Wachstum und die Streuung des Tumors (Metastasenbildung) in andere Körperteile verantwortlich ist. Mit seinem gezielten Wirkmechanismus kann Avastin mit einem breiten Spektrum verschiedener Chemotherapien und anderer Krebsbehandlungen auf effektive Weise kombiniert werden. Avastin hilft, das Tumorwachstum zu kontrollieren und das Überleben zu verlängern, bei einem nur geringen Einfluss auf die chemotherapiebedingten Nebenwirkungen.

Avastin hat bei mehreren Krebsarten Vorteile im Überleben gezeigt. In Europa ist es zur Behandlung von vier häufigen Krebsarten im fortgeschrittenen Stadium zugelassen: Kolorektalkarzinom, Mammakarzinom, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) und Nierenkarzinom. Zusammen sind diese Krebsarten jedes Jahr für über 2,5 Millionen Todesfälle verantwortlich^{6,7,8}. In den USA war Avastin das erste von der FDA zugelassene Medikament mit antiangiogenetischer Wirkung. Heute ist das Mittel zur Behandlung von fünf Tumorarten zugelassen: Dickdarm- bzw. Enddarmkrebs, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs, Brustkrebs, Hirntumoren (Glioblastom) und Nierenkrebs (Nierenzellkarzinom).

Bislang wurden mehr als 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.

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

Weitere Informationen

- Zu Krebs: www.roche.com/cancer.htm
- Für B-Roll und Bildmaterialien siehe: www.thenewsmarket.com.

Medienstelle Roche-Gruppe

Telefon: +41-61-688 8888 / E-Mail: basel.mediaoffice@roche.com

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

Literatur

1. Friedman H et al. J Clin Oncol 2009; 31 August [Epub ahead of print as doi/10.1200/JCO.2008.19.8721] Last accessed 1 September 2009 at <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/JCO.2008.19.8721v1>.
2. 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
3. Medscape. Recurrent Glioblastoma Multiforme: Definition of Recurrent GBM. Last accessed 10 August 2009 at: http://www.medscape.com/viewarticle/540150_2
4. Vredenburgh, J. et al. ECCO 15 ESMO 34 2009; Abstract #8707.
5. Chinot, O. 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 – updated July 2008. Last accessed 24 March 2009 at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>.
8. Parkin DM et al. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
9. Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS). Primary Brain Tumours in the United States Statistical Report.
10. Stupp R et al. Ann Oncol 2007; 18 (supplement 2): ii69–ii70.
11. Takano S et al. Cancer Res 1996; 56: 2185-2190.