
Einblick in die Pipeline von Roche

7. Dezember 2019

PD Dr. Johannes Pleiner-Duxneuner, Medical Director, Roche Austria GmbH



Disclosures und Disclaimers

- Die hier vorgestellten Moleküle sind neue pharmazeutische Wirkstoffe (New Molecular Entities, kurz NMEs), die sich derzeit in der klinischen Entwicklung von Roche für onkologische und/oder hämatologische sowie andere Indikationen befinden und haben keine Marktzulassung durch die EMA. Weiter enthält diese Präsentation Information zu bisher behördlich nicht zugelassenen Anwendungen von Roche Arzneimitteln. Solche Informationen können sich auf nicht zugelassene Indikation, Dosierung, Verabreichung, Patientengruppen, Anwendung in Kombination mit anderen Arzneimitteln oder andere mögliche nicht zugelassene Anwendung beziehen. Für behördlich nicht zugelassene Anwendung kann keine Aussage über Sicherheit und Wirksamkeit getroffen werden.
- Diese Präsentation soll relevante und genaue Informationen bieten als Antwort auf spezielle externe Informationsanfragen.
- Die Präsentation soll kein Agens oder dessen Klasse, genehmigt durch die FDA, EMA oder andere Gesundheitsbehörden oder das sich derzeit in der klinischen Entwicklung befindet, bewerben oder eine Gelegenheit zur Teilnahme an der klinischen Forschung darstellen. Bitte besprechen Sie Ihre Forschungsinteressen sowie nächste möglichen Schritte für die Zusammenarbeit mit dem jeweils zuständigen MSL.
- Der Inhalt der Folien ist ausschließlich Eigentum von Roche. Diese Folien dürfen nicht elektronisch oder in gedruckter Form an Extern (d.h. nicht-Roche-Mitarbeitende) verteilt werden.
- Eine vollständige Liste der NMEs und Studien finden Sie u.a. auf der Roche-Pipeline Website¹ und auf www.clinicaltrials.gov.
- Aktuelle Fach-/Gebrauchsinformationen aller Roche Produkte sind für Fachkreise im Austria Codex einsehbar.
- ▼ Tecentriq (Atezolizumab), ▼ Alecensa (Alectinib), ▼ Cotellic (Cobimetinib), ▼ Hemlibra (Emicizumab) und ▼ Ocrevus (Ocrelizumab) unterliegen einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, austria.drug_safety@roche.at

Disclosures und Disclaimers

- Für Perjeta® Intensivierte Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen bei potentiellen Perjeta-exponierten Schwangerschaften: Die Verabreichung von Perjeta® wird während einer Schwangerschaft nicht empfohlen. Zur Anwendung von Perjeta® bei schwangeren Frauen liegen limitierte Daten vor, auch wurde die sichere Anwendung der Therapie während der Schwangerschaft und der Stillzeit nicht untersucht. Überprüfen Sie den Schwangerschaftsstatus vor Beginn einer Perjeta® Therapie. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während sie Perjeta® erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Perjeta® Dosis eine effiziente Kontrazeption durchführen. Beobachten Sie Patientinnen, die während einer Perjeta® Therapie, oder in den 6 Monaten nach der letzten Perjeta® Dosis schwanger werden, eingehend auf eine Oligohydramnie. Melden Sie jede Schwangerschaft die unter einer Perjeta® Therapie, oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Perjeta® Dosis auftritt, sofort an das Roche Austria Safety Team (Email: austria.drug_safety@roche.com, Hotline: +43 1 277 39 0, Fax: +43 1 277 39 254). Zusätzliche Informationen werden während einer Perjeta® exponierten Schwangerschaft und während des ersten Lebensjahres des geborenen Kindes abgefragt. Dies ermöglicht Roche/Genentech die Verträglichkeit von Perjeta® besser zu verstehen und entsprechende Auskünfte den Behörden, dem medizinischen Fachkreis und den Patienten zukommen zu lassen.
- Für Herceptin® Melden Sie jede Schwangerschaft, die unter einer Herceptin® Therapie oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Herceptin® Dosis auftritt, sofort an das Roche Austria Safety Team (Email: austria.drug_safety@roche.com, Hotline: +43 1 277 39 0, Fax: +43 1 277 39 254). Zusätzliche Informationen werden während einer Herceptin® exponierten Schwangerschaft und während des ersten Lebensjahres des geborenen Kindes abgefragt. Dies ermöglicht Roche die Verträglichkeit von Herceptin® besser zu verstehen und entsprechende Auskünfte den Behörden, dem medizinischen Fachkreis und den Patienten zukommen zu lassen. Die Anwendung von Herceptin® während einer Schwangerschaft sollte vermieden werden. Bei schwangeren Frauen sollte Herceptin® nur dann verabreicht werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt. Zur Anwendung von Herceptin® bei schwangeren Frauen liegen limitierte Daten vor, auch wurde die sichere Anwendung der Therapie während der Schwangerschaft und der Stillzeit nicht untersucht. Es liegen keine Daten zur Fertilität vor. Nach der Markteinführung sind bei schwangeren Frauen, die mit Herceptin® behandelt wurden, in Zusammenhang mit Oligohydramnien Fälle von Wachstumsstörungen der Niere und/oder Nierenfunktionsstörungen beim Fötus berichtet worden, von denen manche mit tödlich verlaufender pulmonaler Hypoplasie des Fötus einhergingen. Überprüfen Sie den Schwangerschaftsstatus vor Beginn einer Herceptin® Therapie. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während sie Herceptin® erhalten und in den 7 Monaten nach der letzten Herceptin® Dosis eine effiziente Kontrazeption durchführen. Beobachten Sie Patientinnen, die während einer Herceptin® Therapie, oder in den 7 Monaten nach der letzten Herceptin® Dosis schwanger werden, eingehend auf eine Oligohydramnie. Es ist nicht bekannt, ob Herceptin beim Menschen in die Milch übertritt. Da menschliches IgG1 jedoch in die Milch abgegeben wird und das Gefährdungspotenzial für den Säugling nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit Herceptin und für 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.

Disclosures und Disclaimers

- Für Kadcyła® Melden Sie jede Schwangerschaft, die unter einer Kadcyła® Therapie oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Kadcyła® Dosis auftritt, sofort an das Roche Austria Safety Team (Email: austria.drug_safety@roche.com, Hotline: +43 1 277 39 0, Fax: +43 1 277 39 254). Zusätzliche Informationen werden während einer Kadcyła® exponierten Schwangerschaft und während des ersten Lebensjahres des geborenen Kindes abgefragt. Dies ermöglicht Roche die Verträglichkeit von Kadcyła® besser zu verstehen und entsprechende Auskünfte den Behörden, dem medizinischen Fachkreis und den Patienten zukommen zu lassen. Kontrazeption bei Männern und Frauen Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Trastuzumab Emtansin erhalten und in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von Trastuzumab Emtansin eine effiziente Kontrazeption durchführen. Auch männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner sollten ebenfalls eine effiziente Kontrazeption durchführen. Schwangerschaft Es liegen keine Daten zur Anwendung von Trastuzumab Emtansin bei Schwangeren vor. Trastuzumab, ein Bestandteil von Trastuzumab Emtansin, kann bei Verabreichung an eine schwangere Frau zur Schädigung oder zum Tod des Föten führen. Nach der Markteinführung wurde bei Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, über Fälle von Oligohydramnie berichtet, von denen manche mit einer tödlich verlaufenden pulmonalen Hypoplasie des Föten einhergingen. Tierexperimentelle Studien mit Maytansin, einem chemisch eng verwandten Wirkstoff aus derselben Substanzklasse der Maytansine wie DM1, lassen vermuten, dass DM1, die mikrotubulihemmende zytotoxische Komponente in Trastuzumab Emtansin, wahrscheinlich teratogen und potenziell embryotoxisch ist. Die Anwendung von Trastuzumab Emtansin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen und Frauen sollten, bereits bevor sie schwanger werden, darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Schädigung des Föten besteht. Frauen, die schwanger werden, müssen sich umgehend an ihren Arzt wenden. Wenn eine schwangere Frau mit Trastuzumab Emtansin behandelt wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen. Stillzeit Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab Emtansin in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergehen und die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, sollte vor Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin abgestillt werden. Frauen können 7 Monate nach Abschluss der Behandlung mit dem Stillen beginnen. Fertilität Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Trastuzumab Emtansin durchgeführt.

Roche Überblick

100% Fokus auf Forschung bedeutet...



127 Mio

Menschen

mit Roche Medikamenten behandelt



67

neue molekulare Wirkstoffe

in der klinischen Entwicklung (2018)



24

klassifizierte Therapiedurchbrüche

(FDA Breakthrough Therapy Designation seit 2013)



11 Mrd

CHF

investiert in R&D

In welchen Bereichen sind wir aktiv

Innovative Lösungen für bislang ungedeckte medizinische Bedürfnisse

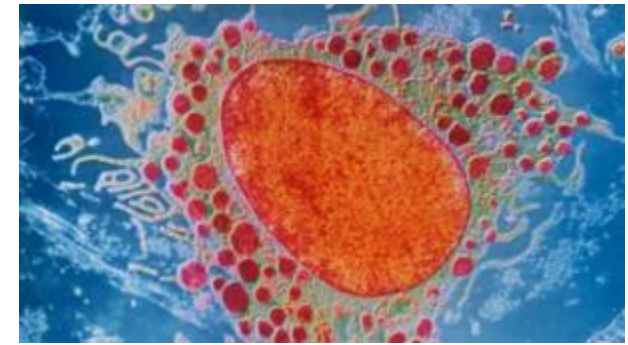
Onkologie



Neurowissenschaften



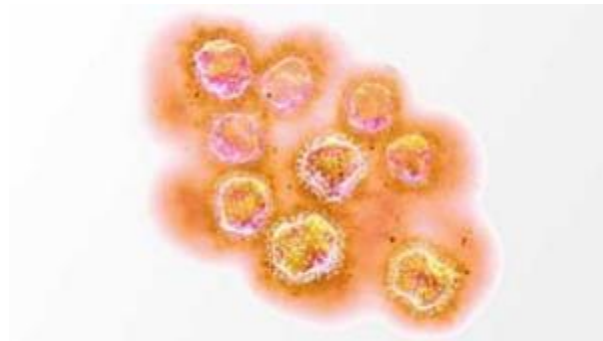
Immunologie



Ophthalmologie



Infektionskrankheiten

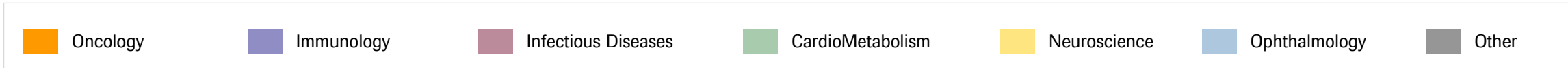
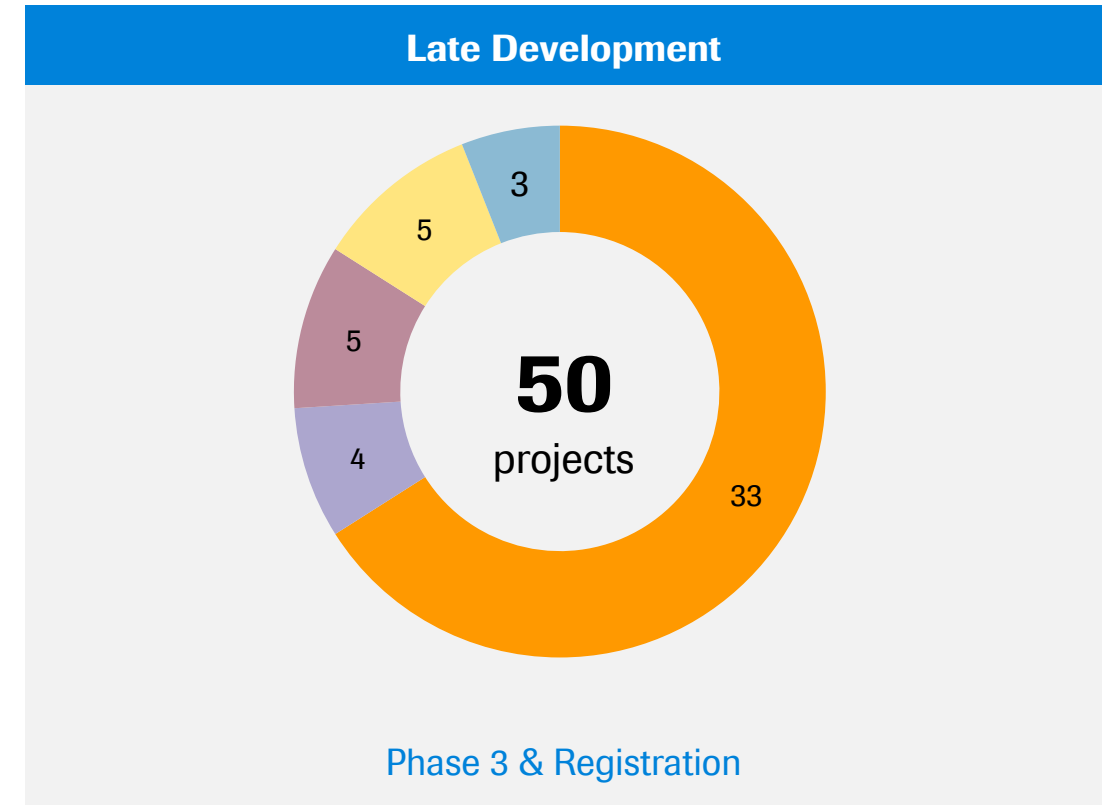
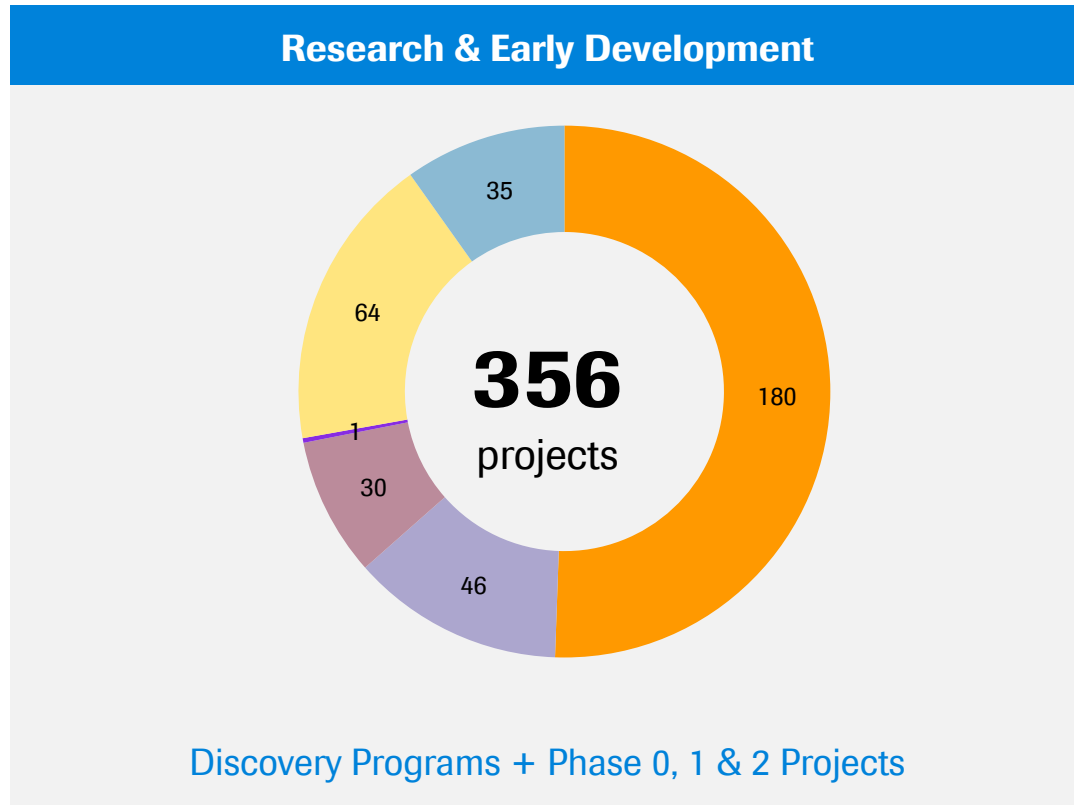


Seltene Erkrankungen



Roche Pipeline Übersicht






Projekte nach Therapiebereichen



Geplante Indikationserweiterungen 2019 – 2021

Geplante Neuzulassungen 2019 – 2022

Geplante Indikationserweiterungen 2019 – 2021

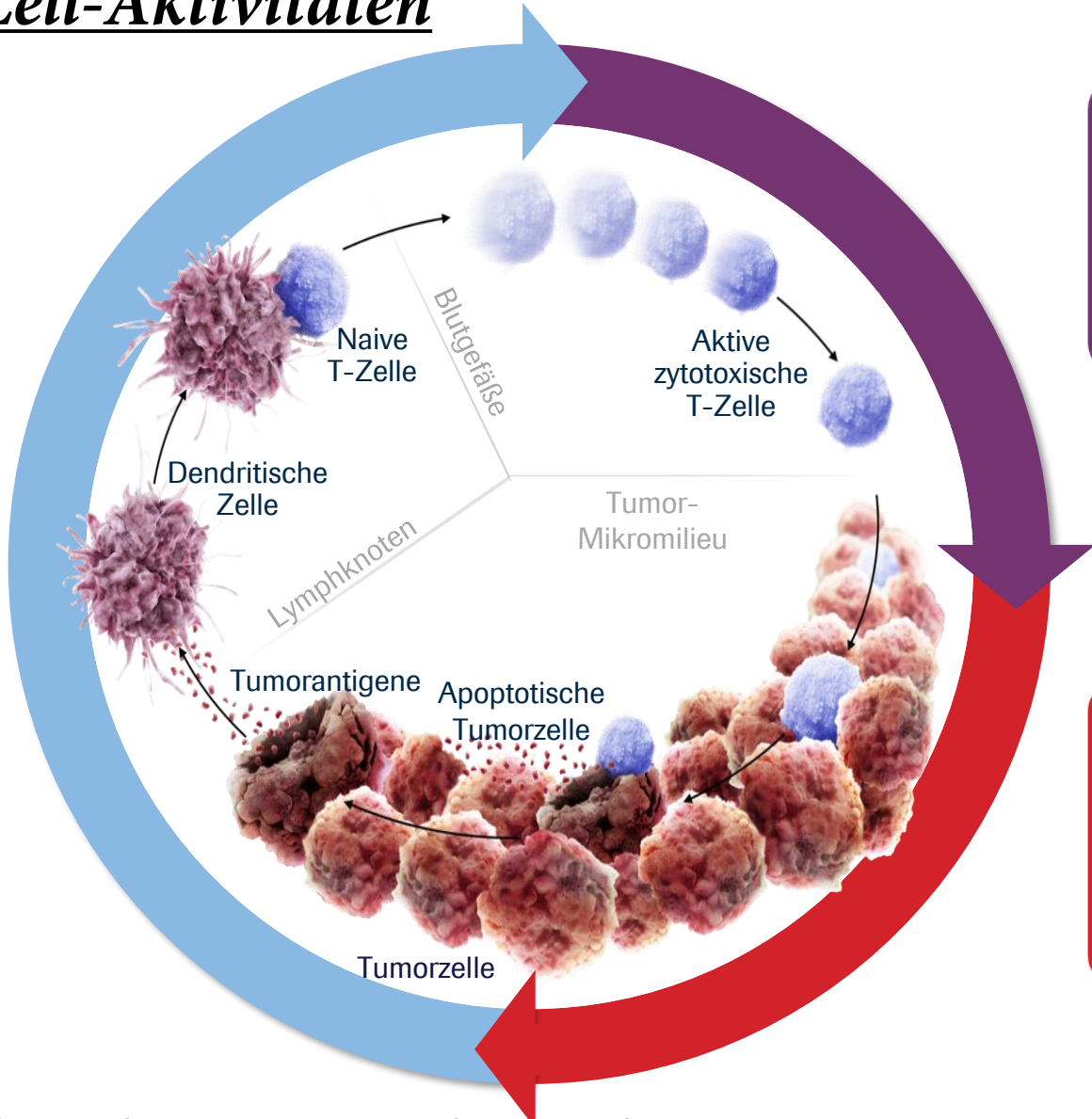
<p>✓ 1L extens. stage SCLC Atezolizumab + carboplatin + etoposid (IMpower133)</p>			<p>1L BRAFmut mMelanoma Atezolizumab + cobimetinib + vemurafenib (IMspire150)</p>
<p>✓ 1L non-sq mNSCLC* Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel (IMpower130)</p>		<p>1L PD-L1+ mNSCLC Atezolizumab (IMpower110)</p>	<p>Adjuvant HER2+ eBC Trastuzumab emtansin + pertuzumab (KAITLIN)</p>
<p>✓ 1L PD-L1+ mTNBC Atezolizumab + nab-paclitaxel (IMpassion130)</p>	<p>GPA & MPA paediatric pat. Rituximab + glucocorticoid</p>	<p>1L mUC Atezolizumab + gemcitabin + carboplatin/cisplatin (IMvigor130)</p>	<p>Neoadjuvant eTNBC Atezolizumab + nab-paclitaxel + AC (IMpassion031)</p>
<p>Adjuvant HER2+ eBC resid. disease Trastuzumab emtansin (KATHERINE)</p>	<p>1L DLBCL & BL & BLL paediatric pat. Rituximab + CHOP-Chemotherapie</p>	<p>1L mHCC Atezolizumab + bevacizumab (IMbrave150)</p>	<p>1L mTNBC Atezolizumab + paclitaxel (IMpassion131)</p>
<p>H2 2019</p>	<p>H1 2020</p>	<p>H2 2020</p>	<p>2021</p>
<p> Lunge</p>	<p> Brust/Gyn</p>	<p> Derma</p>	<p> GI & UG</p>
<p> Häma</p>			

*mNSCLC ohne ALK+/EGFR-Mutation. AC, Doxorubicin+Cyclophosphamid; BL, Burkitt-Lymphom; BLL, Burkitt-ähnliches Lymphom; bTMB, Blood tumor mutational burden; CHOP, Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednisolon; DLBCL, Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GI, Gastrointestinal; GPA, Granulomatose mit Polyangiitis; HCC, Leberzellkarzinom; MIBC, Muskel-invasives Harnblasen-karzinom; MPA, Mikroskopische Polyangiitis; NSCLC, Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; Non-sq; mit nicht-plattenepithelialer Histologie; OC, Ovarialkarzinom; TNBC, Triple negatives Mammakarzinom; UC, Urothelkarzinom; UG, Urogenital.

Krebs-Immune-Zyklus

3 entscheidende T-Zell-Aktivitäten

**Priming und
Aktivierung der
Antitumor-Immunität**



**Infiltration des
Tumors**

**Erkennung und
Zerstörung der
Krebszellen**

Die Rolle von PD-L1

Immunhomöostase versus Immunevasion des Krebs

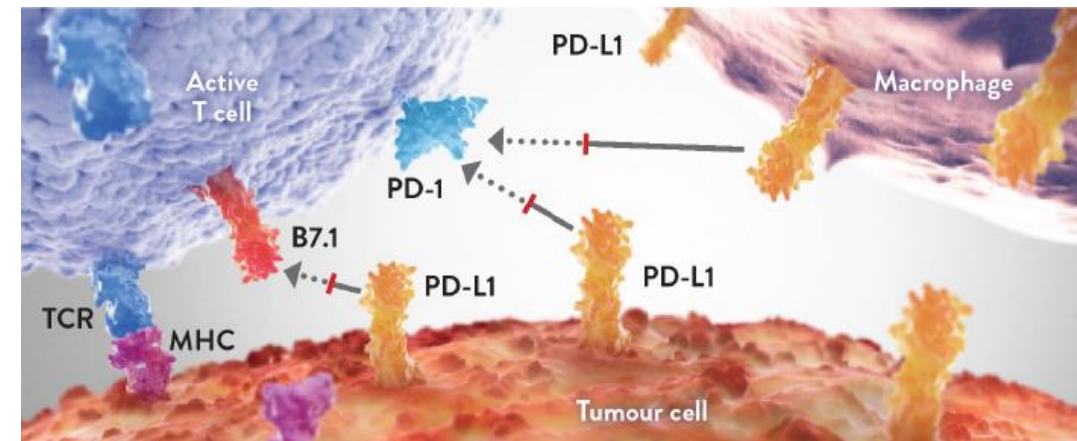
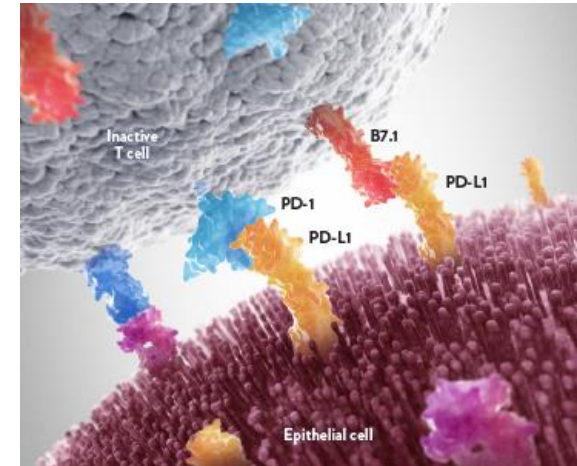
PD-L1 auf gesunden Zellen bindet **PD-1 und B7.1 auf T-Zellen**

- Hemmung der zytotoxischen T-Zell-Aktivität → **Immunhomöostase**

PD-L1 Expression auf Krebszellen und/oder tumorinfiltrierenden Immunzellen unterdrückt T-Zell-Immunantwort gegen Krebs

→ **Immunevasion des Krebs**

Atezolizumab bindet PD-L1 und verhindert so PD-L1/PD-1 und PD-L1/B7.1-vermittelte Hemmung der T-Zell-Immunantwort → **Krebs-Immunzell-Zyklus reaktiviert**



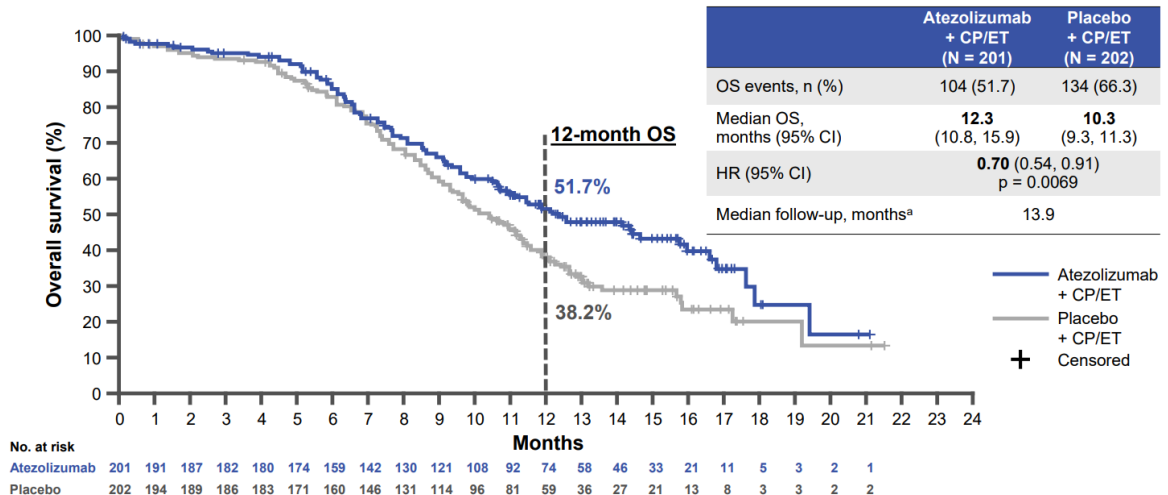
PD-L1, programmed death-ligand 1; PD-L2, programmed death-ligand 2.

Referenzen: Chen, et al. 2012; Rozali, et al. 2012; Topalian, et al. 2012; Park, et al. 2010; Keir, et al. 2008; Chen & Mellman, 2013; Topalian, et al. 2015; Butte, et al. 2007.

H2 2019: 1L extensive stage SCLC

Atezolizumab + carboplatin + etoposid (IMpower133)

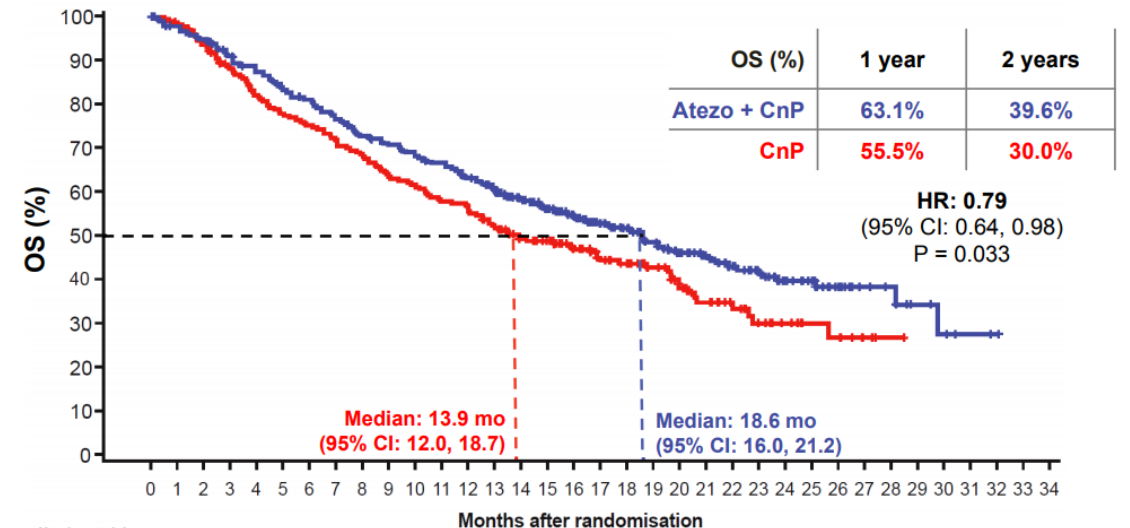
Indikation	Behandlung in Studie	Inzidenz Österreich 2019
1L SCLC Extensive Disease	<p>Mediane Behandlungsdauer mit Atezolizumab: 4,7 Monate</p> <p>Induktionsphase (4 21-Tage-Zyklen) <u>Atezolizumab 1200 mg i.v.</u> carboplatin AUC 5 mg/ml/min i.v. etoposid 100 mg/m² i.v. Erhaltungsphase (bis zum Verlust des klinischen Nutzens) <u>Atezolizumab 1200 mg i.v. q3w</u></p> <p>vs. Placebo + carboplatin + etoposid</p>	<p>~570 Patienten</p>



H2 2019: 1L non-sq mNSCLC, ohne ALK+/EGFR-Mutation

Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel (IMpower130)

Indikation	Behandlung in Studie	Inzidenz Österreich 2019
1L mNSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie und ohne ALK+/EGFR-Mutation	<p>Mediane Behandlungsdauer mit Atezolizumab: 6,9 Monate</p> <p>Induktionsphase (4/6 21-Tage-Zyklen) <u>Atezolizumab 1200 mg i.v.</u> carboplatin AUC 6 mg/ml/min i.v. nab-paclitaxel 100 mg/m² i.v. Erhaltungsphase (bis zum Verlust des klinischen Nutzens) <u>Atezolizumab 1200 mg i.v. q3w</u></p> <p>vs. carboplatin + nab-paclitaxel in Induktionsphase und Best Supportive Care/pemetrexed in Erhaltungsphase</p>	<p>~1630 Patienten</p>

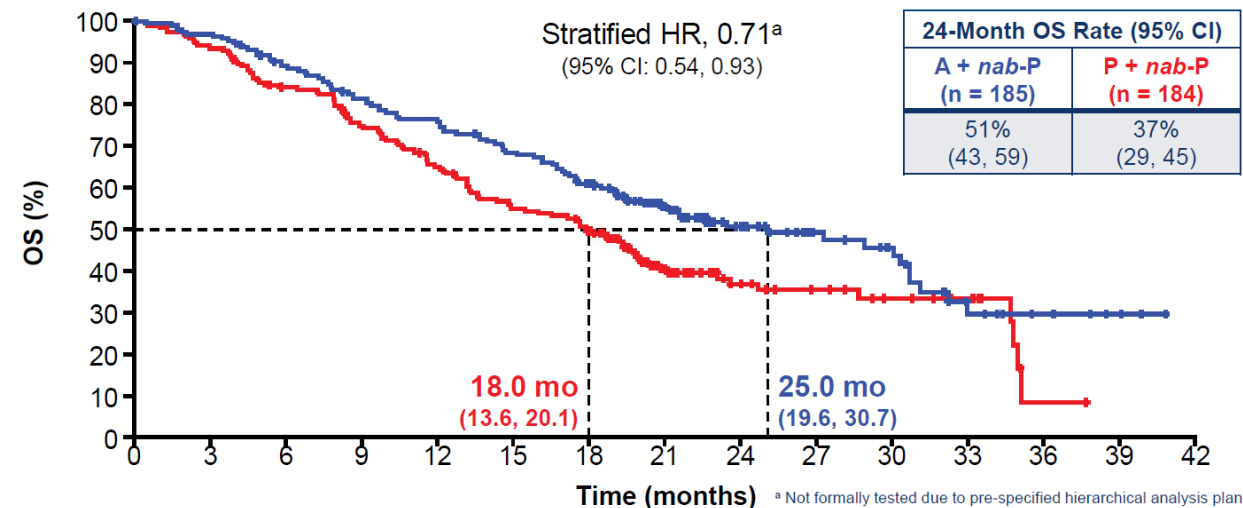


H2 2019: 1L PD-L1+ mTNBC

Atezolizumab + nab-paclitaxel (IMpassion130)

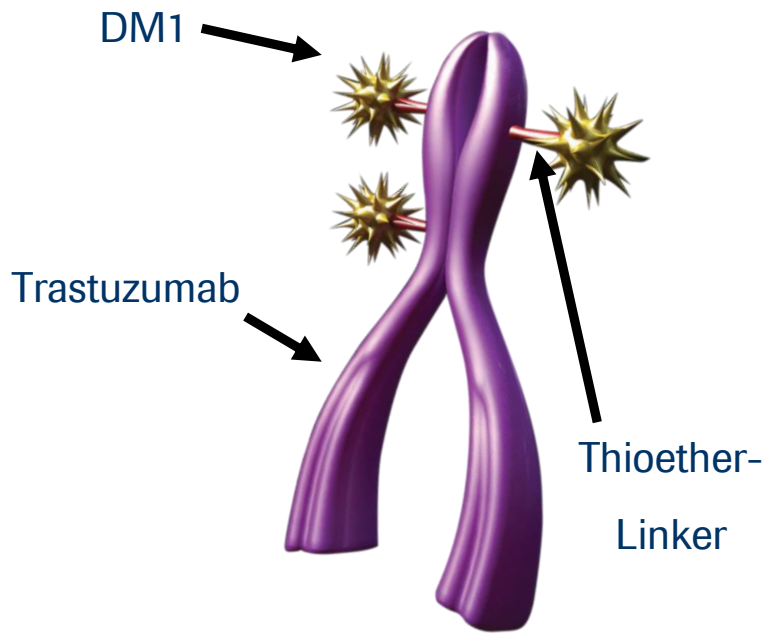
Indikation	Behandlung in Studie	Inzidenz Österreich 2019
1L mTNBC PD-L1+	<p>Mediane Behandlungsdauer mit Atezolizumab: 6,6 Monate</p> <p><u>Atezolizumab 840 mg i.v. q2w</u> nab-paclitaxel 100 mg/m² i.v.</p> <p>vs. Placebo + nab-paclitaxel</p> <p>Bis zum Verlust des klinischen Nutzens</p>	<p>~65 Patienten</p> <p>Bei einer PD-L1 Testrate von 60%</p>

OS in PD-L1+ Population



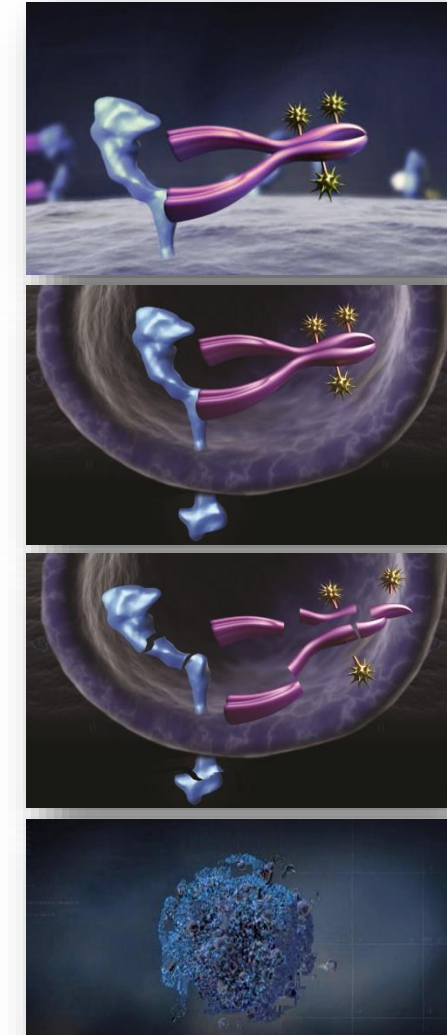
Trastuzumab emtansin (anti-HER2 DM1 ADC)

Übersicht



Übersicht	
Wirkstoffname	Trastuzumab emtansin
Molekültyp	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)
Wirkmechanismus	<ul style="list-style-type: none"> • Bindet HER2 Rezeptor • ADC-Rezeptor-Komplex wird internalisiert, Thioether-Linker gespalten und DM1 in der Zelle freigesetzt • DM1 verursacht Microtubulidisruption und letztendlich Apoptose

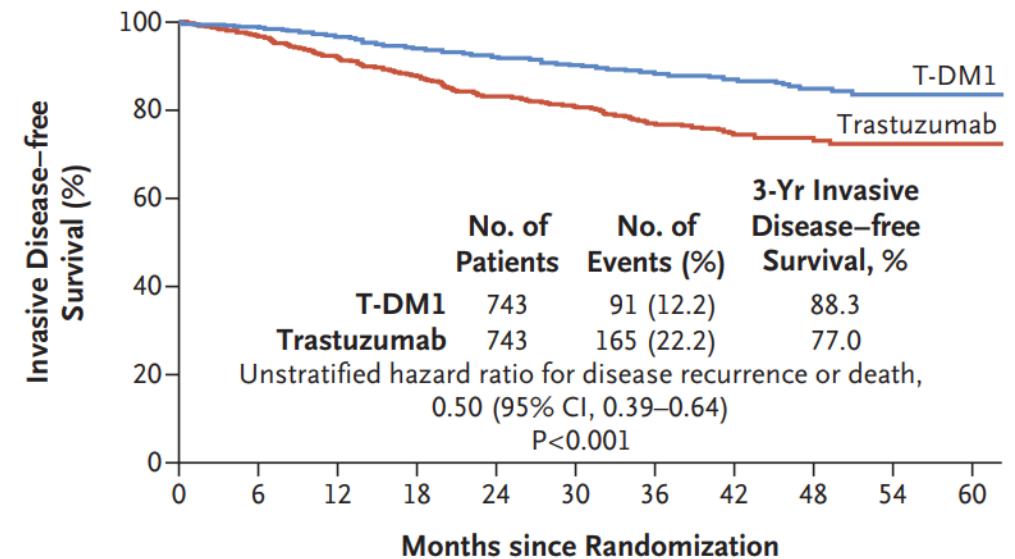
DM1, ein Maytansin-Derivat



H2 2019: Adjuvant HER2+ eBC residual disease

Trastuzumab emtansin (KATHERINE)

Geplante Indikation	Behandlung in Studie	Inzidenz Österreich 2019
Adjuvant HER2+ früher BC mit Resterkrankung	Behandlungsdauer mit Trastuzumab emtansin: 10,5 Monate Trastuzumab emtansin 3,6 mg/kg i.v. – q3w für 14 Zyklen vs. trastuzumab 6 mg/kg i.v.	~260 Patienten



	No. at Risk										
T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
Trastuzumab	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4

Adjuvant HER2+ eBC residual disease Phase III KATHERINE Studie

– Sicherheit

- Sicherheitsdaten der KATHERINE Studie waren konsistent mit bekanntem Sicherheitsprofil von Kadcylla¹⁻³
- Grad ≥ 3 AEs (25,7% vs. 15,6%) und SAEs (12,7% vs. 8,2%) häufiger mit Kadcylla als Herceptin
 - AEs im Kadcylla Arm waren meist geringgradig und managebar
- Höhere Abbruchrate im Kadcylla Arm (133 Patienten, 18,0%) vs. Herceptin Arm (15, 2,1%)
 - Häufigste AEs die zum Abbruch der Kadcylla Behandlung geführt haben waren abnormale Laborwerte
 - Von den 133 Patienten mit abgebrochener Kadcylla Behandlung, wechselten 71 auf Herceptin, von welchen 63 14 Zyklen HER2-gezielter Behandlung beendeten
- Trotz dem häufigeren Vorkommen von Thrombozytopenie im Kadcylla Arm waren Grad ≥ 3 Hämorrhagien ähnlich in beiden Armen*

* Grade ≥ 3 haemorrhage rates: 0.4% Kadcylla arm, 0.3% Herceptin arm. One fatal intracranial haemorrhage was reported in the Kadcylla arm.
AE, adverse event; SAE, serious adverse event.

1. von Minckwitz G, et al. *N Engl J Med*;
2. Verma S, et al. *N Engl J Med* 2012; **367**:1783–1791;
3. Krop IE, et al. *J Clin Oncol* 2015; **33**:1136–1142.

Trastuzumab Emtansin

Sicherheit



Das Sicherheitsprofil von Trastuzumab Emtansin wurde bei 1.871 Patienten mit Brustkrebs in klinischen Studien untersucht

Die häufigsten Nebenwirkungen (> 25 %) waren:

- Übelkeit
- Fatigue
- Kopfschmerzen



Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen (> 0,5 %) waren:

- Blutungen
- Pyrexie
- Dyspnoe
- Muskel- und Skelettschmerzen
- Thrombozytopenie
- Adominalschmerzen
- Erbrechen

Die häufigsten NCI-CTCAE-Grad ≥ 3 Nebenwirkungen (> 2 %) waren:

- Thrombozytopenie
- erhöhte Transaminasen
- Anämie
- Neutropenie
- Fatigue
- Hypokaliämie
- Muskel- und Skelettschmerzen
- Blutungen

Geplante Indikationserweiterungen 2019 – 2021



1L extens. stage SCLC <u>Atezolizumab</u> + carboplatin + etoposid (IMpower133)
1L non-sq mNSCLC* <u>Atezolizumab</u> + carboplatin + nab-paclitaxel (IMpower130)
1L PD-L1+ mTNBC <u>Atezolizumab</u> + nab-paclitaxel (IMpassion130)
Adjuvant HER2+ eBC resid. disease <u>Trastuzumab emtansin</u> (KATHERINE)
H2 2019

GPA & MPA paediatric pat. <u>Rituximab</u> + glucocorticoid
1L DLBCL & BL & BLL paediatric pat. <u>Rituximab</u> + CHOP-Chemotherapie
H1 2020

1L PD-L1+ mNSCLC <u>Atezolizumab</u> (IMpower110)
1L mUC <u>Atezolizumab</u> + gemcitabin + carboplatin/cisplatin (IMvigor130)
1L mHCC <u>Atezolizumab</u> + bevacizumab (IMbrave150)
H2 2020

1L BRAFmut mMelanoma <u>Atezolizumab</u> + cobimetinib + vemurafenib (IMspire150)
Adjuvant HER2+ eBC <u>Trastuzumab emtansin</u> + pertuzumab (KAITLIN)
Neoadjuvant eTNBC <u>Atezolizumab</u> + nab-paclitaxel + AC (IMpassion031)
1L mTNBC <u>Atezolizumab</u> + paclitaxel (IMpassion131)
Front-Line mOC <u>Atezolizumab</u> + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel (IMagyn050)
2L mNSCLC resected stage IB-IIIa <u>Atezolizumab</u> (IMpower010)
1L Dx+ (bTMB) mNSCLC <u>Atezolizumab</u> (B-FAST)
Adjuvant MIBC <u>Atezolizumab</u> (IMvigor010)
2021

Lunge	Brust/Gyn	Derma	GI & UG	Häma
-------	-----------	-------	---------	------

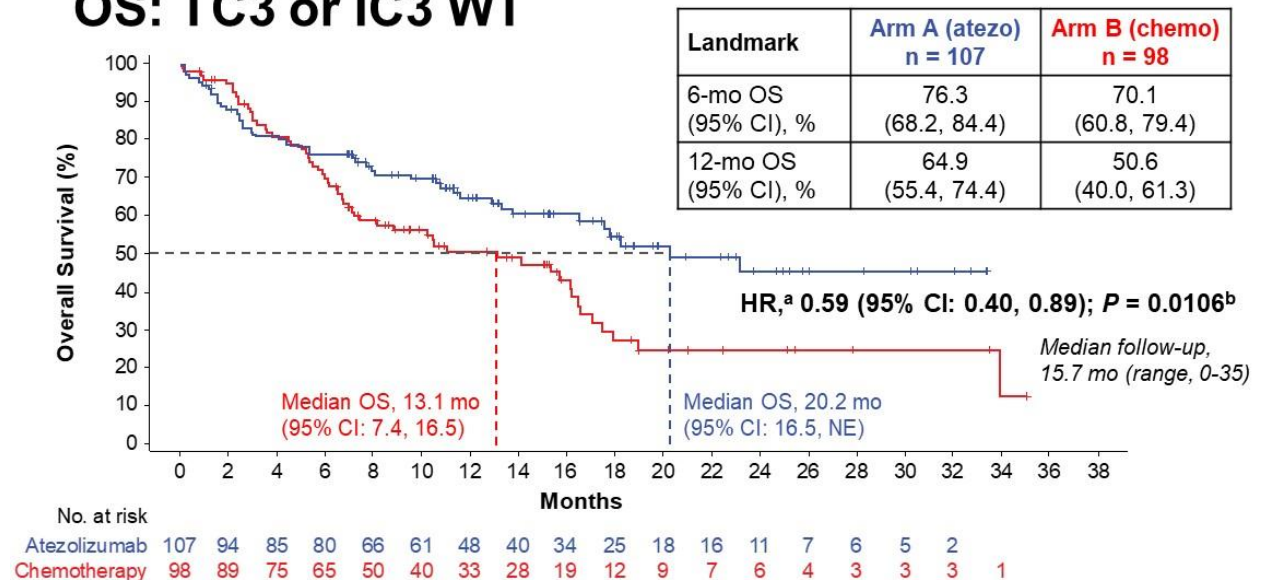
*mNSCLC ohne ALK+/EGFR-Mutation. AC, Doxorubicin+Cyclophosphamid; BL, Burkitt-Lymphom; BLL, Burkitt-ähnliches Lymphom; bTMB, Blood tumor mutational burden; CHOP, Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednisolon; DLBCL, Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GI, Gastrointestinal; GPA, Granulomatose mit Polyangiitis; HCC, Leberzellkarzinom; MIBC, Muskel-invasives Harnblasen-karzinom; MPA, Mikroskopische Polyangiitis; NSCLC, Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; Non-sq; mit nicht-plattenepithelialer Histologie; OC, Ovarialkarzinom; TNBC, Triple negatives Mammakarzinom; UC, Urothelkarzinom; UG, Urogenital.

H2 2020: 1L PD-L1+ squamous mNSCLC

Atezolizumab (IMpower110)

Geplante Indikation	Behandlung in Studie	Inzidenz Österreich 2019
1L mNSCLC mit plattenepithelialer Histologie PD-L1+ (ALK/EGFR neg.)	Behandlungsdauer mit Atezolizumab: TBD <u>Atezolizumab 1200 mg i.v. q3w</u> vs. für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie pemetrexed + carboplatin/cisplatin in Induktionsphase und pemetrexed in Erhaltungsphase resp. vs. für Patienten mit plattenepithelialer Histologie gemcitabin + carboplatin/cisplatin gefolgt von Best Supportive Care Bis zum Verlust des klinischen Nutzens	TBD

OS: TC3 or IC3 WT



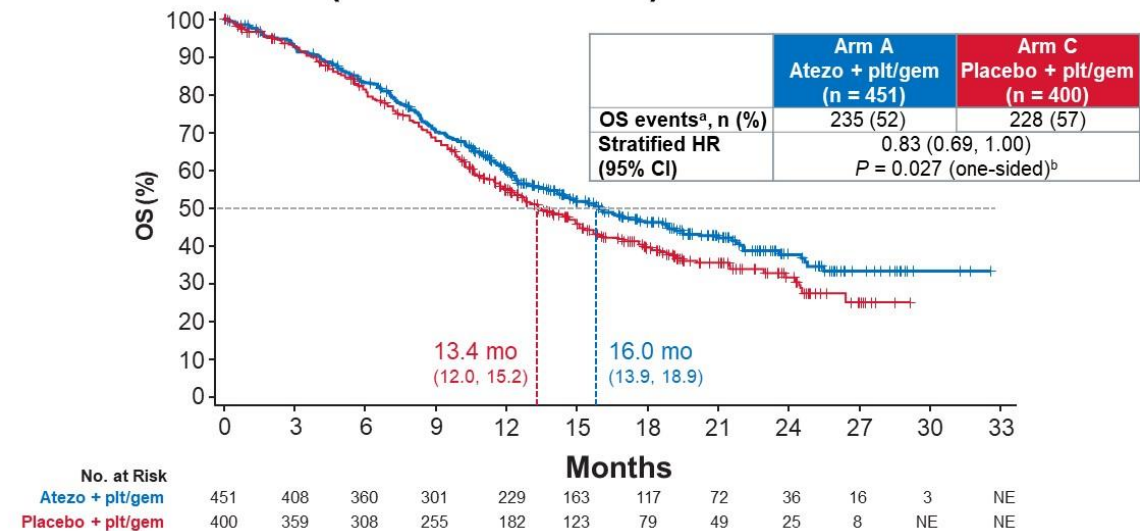
TC3 or IC3 WT: $\geq 50\%$ TC or $\geq 10\%$ IC, PD-L1 status determined using the SP142 PD-L1 IHC assay.
 Referenzen: Spigel D et al. IMpower110: Interim OS Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab (atezo) vs Platinum-Based Chemotherapy (chemo) as 1L Treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC [ESMO 2019 Abstract LBA78], Data cutoff 10. September 2019. Statistik Austria und eigene Hochrechnungen

H2 2020: 1L mUC

Atezolizumab + gemcitabin + carboplatin/cisplatin (IMvigor130)

Geplante Indikation	Behandlung in Studie	Inzidenz Österreich 2019
1L mUC	<p>Behandlungsdauer mit Atezolizumab: TBD</p> <p>Atezolizumab 1200 mg i.v. q3w gemcitabin 1000 mg/m² i.v. carboplatin AUC 4,5 mg/ml/min i.v. oder cisplatin 70 mg/m² i.v.</p> <p>vs. Placebo + gemcitabin + carboplatin/cisplatin</p> <p>Bis zum Verlust des klinischen Nutzens</p>	<p>~190 Patienten</p>

Interim OS: ITT (Arm A vs Arm C)



median survival follow-up 11.8 months (all patients). ^a 5% of patients from Arm A and 20% of patients from Arm C received non-protocol immunotherapy. ^b Did not cross the interim efficacy boundary of 0.007 per the O'Brien-Fleming alpha spending function.

Referenzen: Grande E et al. IMvigor130: a phase III study of atezolizumab with or without platinum-based chemotherapy in previously untreated metastatic urothelial carcinoma [ESMO 2019 Abstract LBA14], Data cutoff 31 May 2019, final PFS and interim OS results. Statistik Austria und eigene Hochrechnungen

H2 2020: 1L mHCC

Atezolizumab + bevacizumab (IMbrave150)

Geplante Indikation	Behandlung in Studie	Inzidenz Österreich 2019
1L mHCC	<p>Behandlungsdauer mit Atezolizumab: TBD</p> <p><u>Atezolizumab 1200 mg i.v. q3w</u> <u>bevacizumab 15 mg/kg i.v. q3w</u></p> <p>vs. sorafenib 400 mg bid oral</p> <p>Bis zum Verlust des klinischen Nutzens</p>	<u>~220 Patienten</u>

Atezolizumab

Sicherheit



Das Sicherheitsprofil von Atezolizumab basiert auf gepoolter Daten von 3.178 Patienten (Monotherapie) bzw. 2.759 Patienten (Kombinationstherapie)

Die häufigsten Nebenwirkungen waren

Monotherapie (>10 %)

- Fatigue (35,9 %)
- vermind. Appetit (25,5 %)
- Übelkeit (23,5 %)
- Husten (20,8 %)
- Dyspnoe (20,5 %)
- Fieber (20,1 %)
- Diarrhoe (19,7 %)
- Hautausschlag (19,5 %)
- Rückenschmerzen (15,3 %)
- Erbrechen (15,1 %)
- Asthenie (14,5 %)
- Arthralgie (13,9 %)
- Schmerzen Skelettmuskulatur (13,1 %)
- Pruritus (12,6 %)
- Harnwegsinfektion (11,6 %)

Kombinationstherapie (>20 %)

- Übelkeit (37,4 %)
- Fatigue (36,4 %)
- Neutropenie (33,7 %)
- Anämie (33,2 %)
- Diarrhoe (29,5 %)
- Hautausschlag (28,5 %)
- Verstopfung (27,0 %)
- periphere Neuropathie (26,8 %)
- vermind. Appetit (24,6 %)
- Thrombozytopenie (21,2 %)
- Husten (20,1 %)



Zu wichtigen identifizierten Risiken zählen **immunvermittelte Nebenwirkungen** als Klasseneffekt der PD-L1 Inhibitoren.

Immunvermittelte Nebenwirkungen:

- Pneumonitis (2,7 %)
- Hepatitis (2,0 %)
- Kolitis (1,1 %)
- Endokrinopathien: Hypothyreose (5,2 %) , Hyperthyreose (0,9 %), Nebenniereninsuffizienz (0,4 %), Diabetes mellitus (0,3 %) und Hypophysitis (< 0,1 %)
- Neuropathien: Myasthenes Syndrom/Myasthenia gravis (< 0,1 %), Guillain-Barré-Syndrom (0,2 %)
- Meningoenzephalitis (0,4 %)
- Pankreatitis (0,6 %)
- Myokarditis (< 0,1 %) und
- Nephritis (< 0,1 %)
- Myositis (0,4 %)



Geplante Indikationserweiterungen 2019 – 2021

✓ **1L extens. stage SCLC**
Atezolizumab + carboplatin + etoposid
 (IMpower133)

✓ **1L non-sq mNSCLC***
Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel (IMpower130)

✓ **1L PD-L1+ mTNBC**
Atezolizumab + nab-paclitaxel
 (IMpassion130)

Adjuvant HER2+ eBC resid. disease
Trastuzumab emtansin
 (KATHERINE)

GPA & MPA paediatric pat.
Rituximab + glucocorticoid

1L DLBCL & BL & BLL paediatric pat.
Rituximab + CHOP-Chemotherapie

1L PD-L1+ mNSCLC
Atezolizumab
 (IMpower110)

1L mUC
Atezolizumab + gemcitabin + carboplatin/cisplatin (IMvigor130)

1L mHCC
Atezolizumab + bevacizumab
 (IMbrave150)

1L BRAFmut mMelanoma
Atezolizumab + cobimetinib + vemurafenib (IMspire150)

Adjuvant HER2+ eBC
Trastuzumab emtansin + pertuzumab
 (KAITLIN)

Neoadjuvant eTNBC
Atezolizumab + nab-paclitaxel + AC
 (IMpassion031)

1L mTNBC
Atezolizumab + paclitaxel
 (IMpassion131)

Front-Line mOC
Atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel (IMagyn050)

2L mNSCLC resected stage IB-IIIa
Atezolizumab
 (IMpower010)

1L Dx+ (bTMB) mNSCLC
Atezolizumab
 (B-FAST)

Adjuvant MIBC
Atezolizumab
 (IMvigor010)

H2 2019

H1 2020

H2 2020

2021

 Lunge

 Brust/Gyn

 Derma

 GI & UG

 Häma

*mNSCLC ohne ALK+/EGFR-Mutation. AC, Doxorubicin+Cyclophosphamid; BL, Burkitt-Lymphom; BLL, Burkitt-ähnliches Lymphom; bTMB, Blood tumor mutational burden; CHOP, Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednisolon; DLBCL, Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GI, Gastrointestinal; GPA, Granulomatose mit Polyangiitis; HCC, Leberzellkarzinom; MIBC, Muskel-invasives Harnblasen-karzinom; MPA, Mikroskopische Polyangiitis; NSCLC, Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; Non-sq; mit nicht-plattenepithelialer Histologie; OC, Ovarialkarzinom; TNBC, Triple negatives Mammakarzinom; UC, Urothelkarzinom; UG, Urogenital.

Geplante Indikationserweiterungen 2019 – 2021

Geplante Neuzulassungen 2019 – 2022

Geplante Neuzulassungen 2019 – 2022



r/r DLBCL <u>Polatuzumab vedotin</u> + bendamustin + rituximab (GO29365)			nAMD <u>PDS</u> mit Ranibizumab
NTRK-fusion+ mSolidTumors <u>Entrectinib</u> (STARTRK2)		HER2+ mBC & eBC <u>Pertuzumab + trastuzumab FDC</u> SC (FEDERICA)	nAMD & DME <u>Faricimab</u>
ROS1+ mNSCLC <u>Entrectinib</u> (STARTRK2)		r/r AML <u>Idasanutlin</u> + cytarabin (MIRROS)	UC <u>Etrolizumab</u>
NMOSD <u>Satralizumab</u> (SAkuraSky & SAkuraStar)	Influenza, high risk, prophylaxis <u>Baloxavir marboxil</u> (CAPSTONE-1/2 & BLOCKSTONE)	SMA <u>Risdiplam</u> (Firefish & Sunfish)	1L mCRPC <u>Ipatasertib</u> + abirateron (IPATential150)
H1 2020	H2 2020	2021	2022
			1L Dx+ mTNBC & 1L Dx+ HR+ HER2- mBC <u>Ipatasertib</u> + paclitaxel (IPATunity130)
			1L DLBCL <u>Polatuzumab vedotin</u> + R-CHP (POLARIX)
			r/r DLBCL <u>CD20 CD3 TCB</u>
			Influenza hospitalized pat., 1-12 years old pat. <u>Baloxavir marboxil</u> (miniSTONE, & FLAGSTONE)



Lunge



Brust/Gyn



GI & UG



Häma



panTumor



Neuro

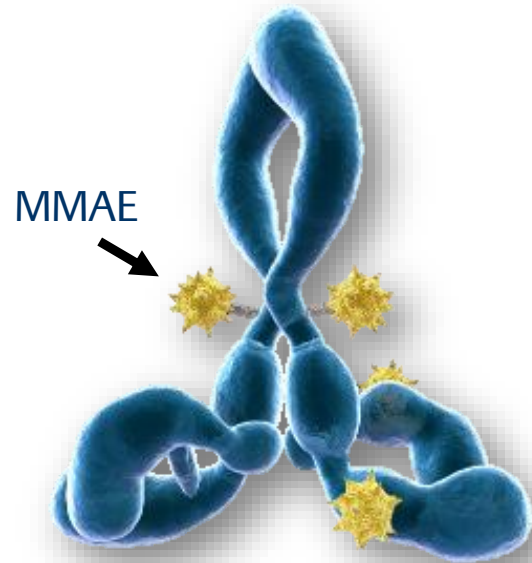
Ophtha

Immun

Infekt

Polatuzumab vedotin (anti-CD79b MMAE ADC, RG7596)

Übersicht



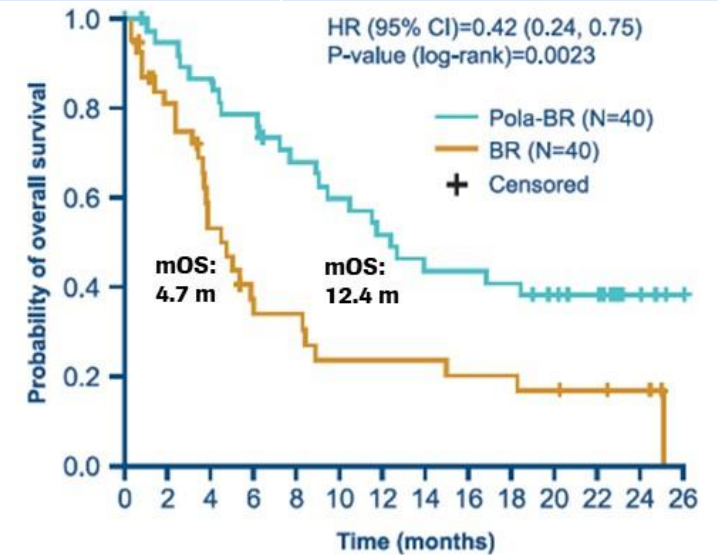
Übersicht	
Wirkstoffname	Polatuzumab vedotin
Molekültyp	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)
Wirkmechanismus	<ul style="list-style-type: none"> • Bindet CD79b des B-Zell-Rezeptors • ADC-Rezeptor-Komplex wird internalisiert, Peptidlinker gespalten und MMAE in der Zelle freigesetzt • Das antimitotische MMAE stört Mikrotubuli und führt zur Apoptose
Indikationen in laufenden Studien	r/r DLBCL, 1L DLBLC, r/r FL

DLBCL, Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; FL, Follikuläres Lymphom; MMAE, Monomethylauristatin E; r/r, refraktär/rezidiert.
In collaboration with Seattle Genetics

H2 2019: r/r DLBCL

Polatuzumab vedotin + bendamustin + rituximab (GO29365)

Geplante Indikation	Behandlung in Studie	Inzidenz Österreich 2019
DLBCL refraktär/rezidiert	Mediane Behandlungsdauer mit Polatuzumab vedotin: 3,75 Monate (5 Zyklen) Polatuzumab vedotin 1,8 mg/kg i.v. q3w bendamustin 90 mg/m ² i.v. rituximab 375 mg/m ² i.v. bis zu 6 Zyklen vs. bendamustin + rituximab	<u>~130 Patienten</u>



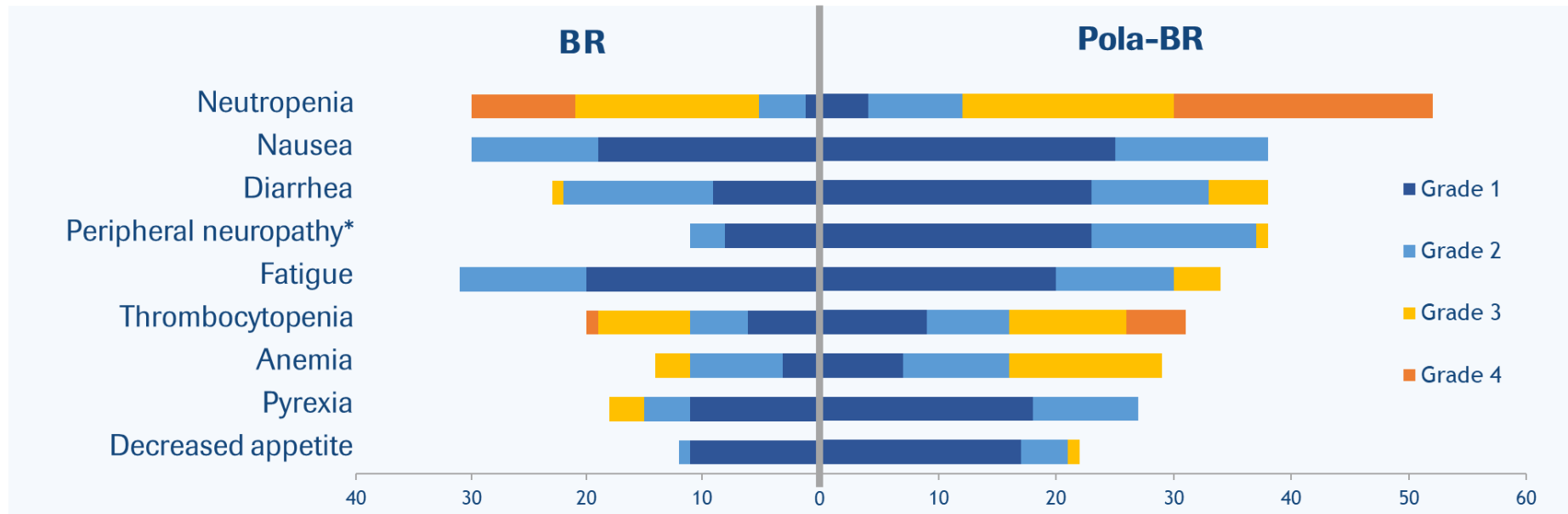
No. at risk

Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26													
Pola-BR(Ph II)	40	38	36	34	33	30	30	27	25	24	22	21	19	17	16	16	16	15	15	13	12	9	9	5	3	2	1
BR(Ph II)	40	33	27	25	17	15	11	10	10	7	7	7	7	7	6	6	6	6	5	5	4	4	3	3	3	1	

Polatuzumab vedotin (anti-CD79b MMAE ADC, RG7596)

Sicherheit

Häufige Nebenwirkungen ($\geq 20\%$):




*Peripheral neuropathy reported by MedRA SMQ (Standardized MedRa Query)

BR, Bendamustine + Rituximab; Pola-BR, Polatuzumab vedotin + Bendamustine + Rituximab; SAE, schwere Nebenwirkung.

- SAEs häufiger im Pola-BR Arm (33% BR vs 55% Pola-BR)
 - Häufigste SAEs waren Infektionen (18% vs 23%) und febrile Neutropenien (3% vs 12%)

Polatuzumab vedotin (anti-CD79b MMAE ADC, RG7596)

Klinische Entwicklung

Indication	Relapsed or refractory FL and DLBCL	1L DLBCL
Phase/study	Phase Ib/II	Phase III POLARIX 
# of patients	N=224	N=875
Design	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PIb: Dose escalation ▪ PhII: Polatuzumab vedotin plus BR vs. BR ▪ PhII expansion: Polatuzumab vedotin plus Gazyva (non-randomized) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ARM A: Polatuzumab vedotin plus R-CHP ▪ ARM B: R-CHOP
Primary endpoint	▪ Safety and response by PET/CT	▪ Progression-free survival
Status	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FPI Q4 2014 ▪ Data presented at ASH 2016, ICML and EHA 2017 ▪ PRIME Designation (Q2 2017) and Breakthrough Therapy Designation (Q3 2017) granted for r/r DLBCL ▪ Pivotal randomized Ph2 in r/r DLBCL presented at ASH 2017 ▪ Additional data presented at ASCO and EHA 2018 ▪ Filed in US and EU Q4 2018; US priority review granted Q1 2019 ▪ Approved in US Q2 2019 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FPI Q4 2017 ▪ Recruitment completed Q2 2019
CT Identifier	NCT02257567	NCT03274492

In collaboration with Seattle Genetics. ADC=antibody–drug conjugate; DLBCL=diffuse large B cell lymphoma; FL=follicular lymphoma; r/r=Relapsed or refractory; ASH=American Society of Hematology; ICML=international Conference on Malignant Lymphoma; EHA=European Hematology Association; BR=bendamustine and Rituximab; R-CHP=Rituximab, cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, prednisone; R-CHOP=Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.

Geplante Neuzulassungen 2019 – 2022



r/r DLBCL <u>Polatuzumab vedotin</u> + bendamustin + rituximab (GO29365)			nAMD <u>PDS</u> mit Ranibizumab
NTRK-fusion+ mSolidTumors <u>Entrectinib</u> (STARTRK2)		HER2+ mBC & eBC <u>Pertuzumab + trastuzumab FDC</u> SC (FEDERICA)	nAMD & DME <u>Faricimab</u>
ROS1+ mNSCLC <u>Entrectinib</u> (STARTRK2)		r/r AML <u>Idasanutlin</u> + cytarabin (MIRROS)	UC <u>Etrolizumab</u>
NMOSD <u>Satralizumab</u> (SAkuraSky & SAkuraStar)	Influenza, high risk, prophylaxis <u>Baloxavir marboxil</u> (CAPSTONE-1/2 & BLOCKSTONE)	SMA <u>Risdiplam</u> (Firefish & Sunfish)	1L mCRPC <u>Ipatasertib</u> + abirateron (IPATential150)
H1 2020	H2 2020	2021	2022
1L DLBCL <u>Polatuzumab vedotin</u> + R-CHP (POLARIX)			1L Dx+ mTNBC & 1L Dx+ HR+ HER2- mBC <u>Ipatasertib</u> + paclitaxel (IPATunity130)
			1L DLBCL <u>CD20 CD3 TCB</u>
			Influenza hospitalized pat., 1-12 years old pat. <u>Baloxavir marboxil</u> (miniSTONE, & FLAGSTONE)



Lunge



Brust/Gyn



GI & UG



Häma



panTumor



Neuro

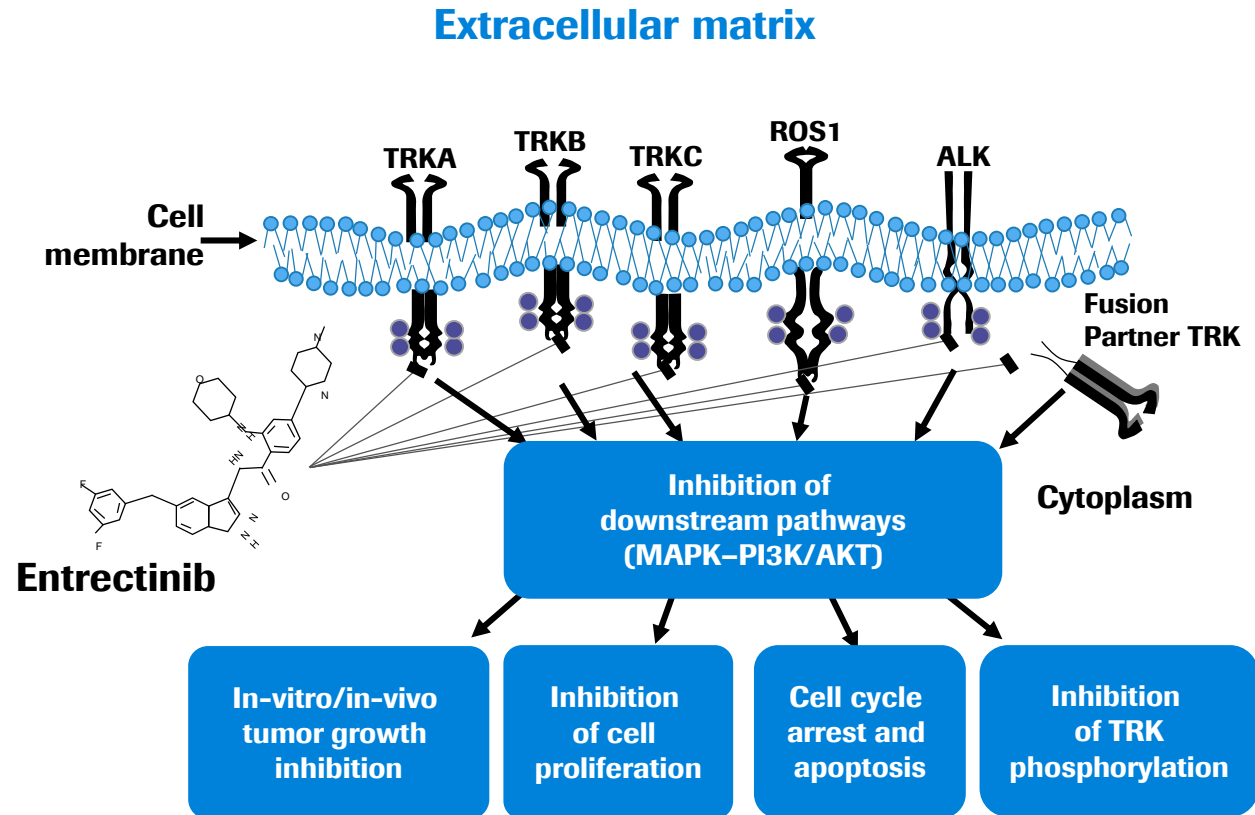
Ophtha

Immun

Infekt

Entrectinib (selektiver Tyrosinkinase-Inhib, RG6268, RXDX-101)

Übersicht



Entrectinib ist ein oraler, selektiver, CNS-aktiver ROS1 / TRK / ALK Tyrosinkinase-inhibitor^{1,2}

ROS1-Fusionen sind selten: 1-2% der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC sind ROS1+^{3,4}

NTRK-Fusionen sind selten: ~0,3% der Patienten mit soliden Tumoren sind NTRK+

ALK, Anaplastic lymphoma kinase; NTRK, Neurotrophic tyrosine kinase; ROS1, c-ros oncogene 1; Trk, Tropomyosin receptor kinase

H1 2020: NTRK-fusion+ mSolidTumors und ROS1+ mNSCLC

Entrectinib (STARTRK2)

Geplante Indikation	Behandlung in Studie	Inzidenz Österreich 2019
ROS1+ mNSCLC	<u>Entrectinib 600 mg qd oral</u> (bis zum Verlust des klinischen Nutzens)	<u>~1-2% der NSCLC Patienten</u>
NTRK-fusion+ mSolide Tumore	<u>Entrectinib 600 mg qd oral</u> (bis zum Verlust des klinischen Nutzens)	<u>~0,3% der Patienten mit soliden Tumoren</u>

Geplante Neuzulassungen 2019 – 2022



r/r DLBCL <u>Polatuzumab vedotin</u> + bendamustin + rituximab (GO29365)			nAMD <u>PDS</u> mit Ranibizumab
NTRK-fusion+ mSolidTumors <u>Entrectinib</u> (STARTRK2)		HER2+ mBC & eBC <u>Pertuzumab + trastuzumab FDC</u> SC (FEDERICA)	nAMD & DME <u>Faricimab</u>
ROS1+ mNSCLC <u>Entrectinib</u> (STARTRK2)		r/r AML <u>Idasanutlin</u> + cytarabin (MIRROS)	UC <u>Etrolizumab</u>
NMOSD <u>Satralizumab</u> (SAkuraSky & SAkuraStar)	Influenza, high risk, prophylaxis <u>Baloxavir marboxil</u> (CAPSTONE-1/2 & BLOCKSTONE)	SMA <u>Risdiplam</u> (Firefish & Sunfish)	1L mCRPC <u>Ipatasertib</u> + abirateron (IPATential150)
H1 2020	H2 2020	2021	2022
			1L Dx+ mTNBC & 1L Dx+ HR+ HER2- mBC <u>Ipatasertib</u> + paclitaxel (IPATunity130)
			1L DLBCL <u>Polatuzumab vedotin</u> + R-CHP (POLARIX)
			r/r DLBCL <u>CD20 CD3 TCB</u>
			Influenza hospitalized pat., 1-12 years old pat. <u>Baloxavir marboxil</u> (miniSTONE, & FLAGSTONE)



Lunge



Brust/Gyn



GI & UG



Häma



panTumor



Neuro

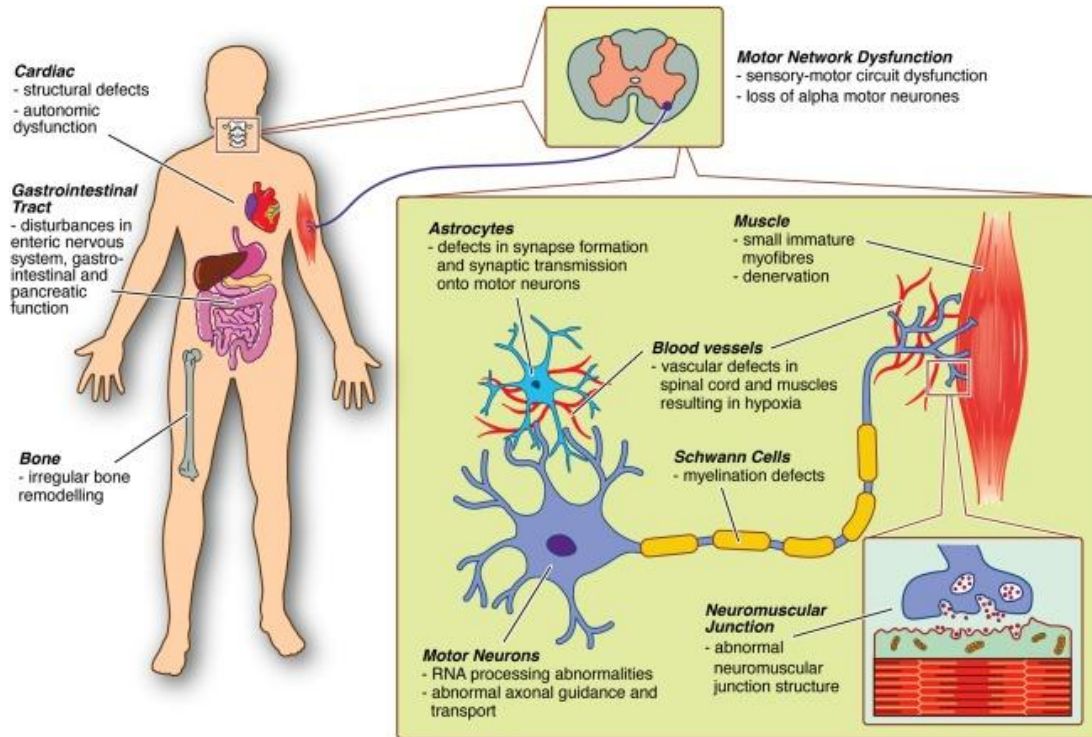
Ophtha

Immun

Infekt

Risdiplam (SMN2 Splicing Modifier, RG7916)

Übersicht

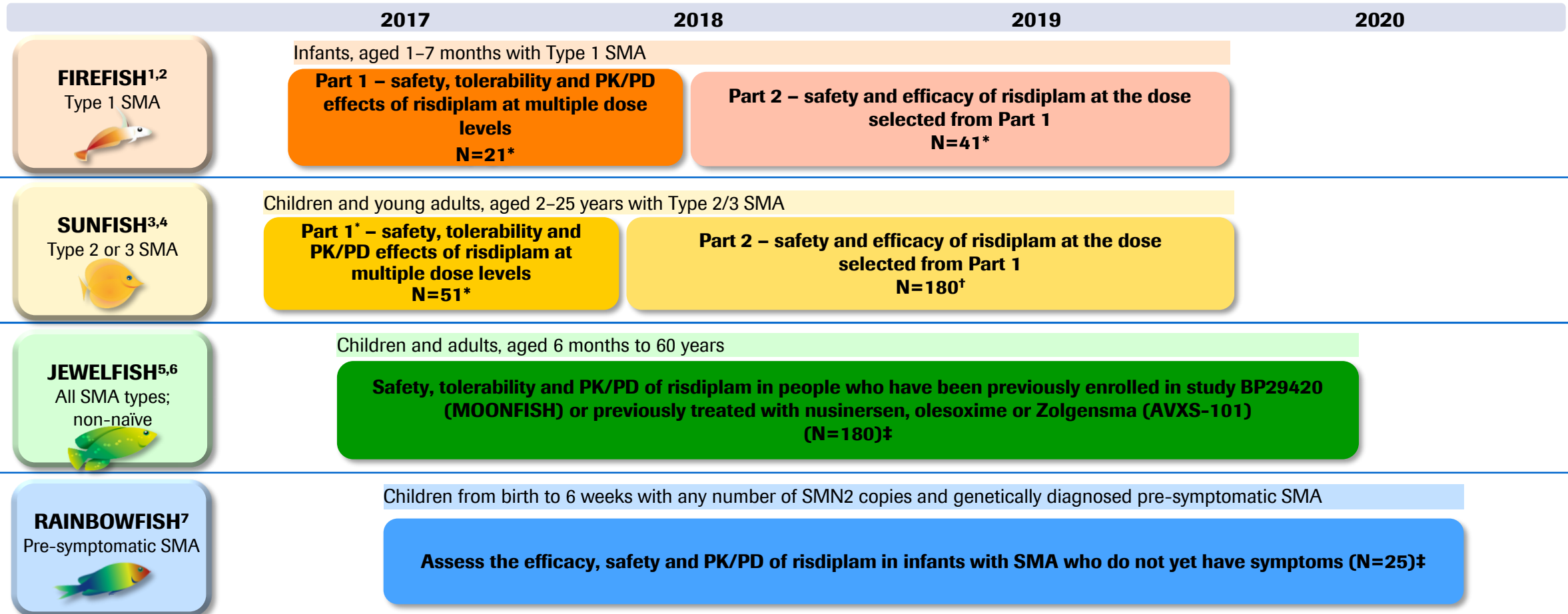


Übersicht	
Wirkstoffname	Risdiplam
Molekültyp	Kleines Molekül, oraler SMN2 Splicing Modifier
Wirkmechanismus	<ul style="list-style-type: none"> • Verändert selektiv Splicing der SMN2 pre-mRNA, damit Exon 7 in SMN2 mRNA integriert wird, wodurch vermehrt funktionales SMN Protein produziert wird • Risdiplam verteilt sich im Körper und ist CNS-gängig
Indikationen in laufenden Studien	SMA Typ 1-3, präsymptomatische SMA – genetisch bedingter Muskelschwund aufgrund SMN Mangel
Dosierung in Studien	mg/kg qd oral, Flüssigkeit zum Schlucken

SMA, Spinale Muskelatrophie; SMN2, survival of motor neuron 2.
In collaboration with PTC Therapeutics and SMA Foundation

Risdiplam (SMN2 splicing modifier, RG7916)

Klinische Entwicklung



*Actual number enrolled; †Part 1 will include patients with Type 2 or 3 SMA who are ambulant or non-ambulant. Part 2 will include patients with Type 2 or 3 SMA who are non-ambulant; ‡Target enrolment. PK, pharmacokinetics; PD, pharmacodynamics; SMA, spinal muscular atrophy; SMN, survival of motor neuron.

Geplante Neuzulassungen 2019 – 2022



r/r DLBCL <u>Polatuzumab vedotin</u> + bendamustin + rituximab (GO29365)	NTRK-fusion+ mSolidTumors <u>Entrectinib</u> (STARTRK2)	ROS1+ mNSCLC <u>Entrectinib</u> (STARTRK2)	NMOSD <u>Satralizumab</u> (SAkuraSky & SAkuraStar)	Influenza, high risk, prophylaxis <u>Baloxavir marboxil</u> (CAPSTONE-1/2 & BLOCKSTONE)	HER2+ mBC & eBC <u>Pertuzumab</u> + <u>trastuzumab FDC</u> SC (FEDERICA)	r/r AML <u>Idasanutlin</u> + cytarabin (MIRROS)	SMA <u>Risdiplam</u> (Firefish & Sunfish)	nAMD <u>PDS</u> mit Ranibizumab	nAMD & DME <u>Faricimab</u>	UC <u>Etolizumab</u>	1L mCRPC <u>Ipatasertib</u> + abirateron (IPATential150)	1L Dx+ mTNBC & 1L Dx+ HR+ HER2- mBC <u>Ipatasertib</u> + paclitaxel (IPATunity130)	1L DLBCL <u>Polatuzumab vedotin</u> + R-CHP (POLARIX)	r/r DLBCL <u>CD20 CD3 TCB</u>	Influenza hospitalized pat., 1-12 years old pat. <u>Baloxavir marboxil</u> (miniSTONE, & FLAGSTONE)
H1 2020	H2 2020	2021	2022												



Lunge



Brust/Gyn



GI & UG



Häma



panTumor



Neuro

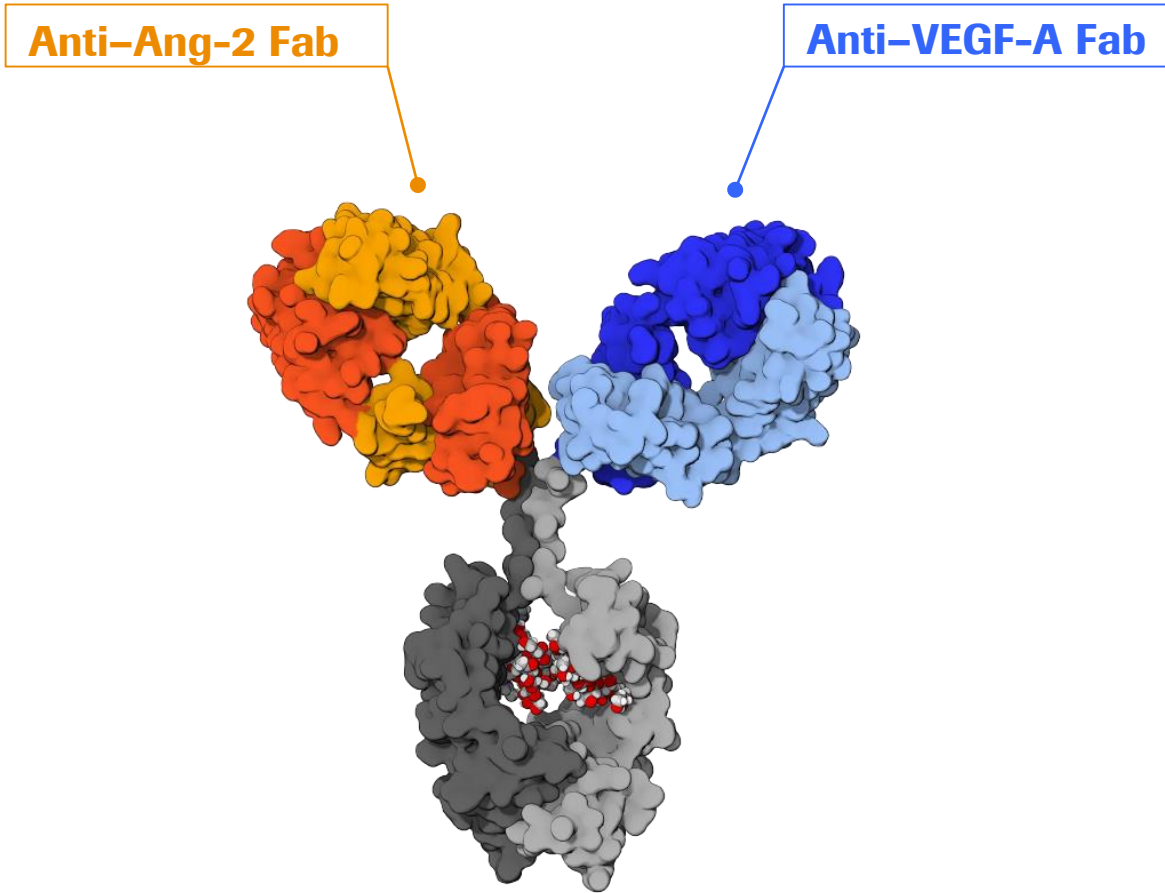
Ophtha

Immun

Infekt

Faricimab (anti-VEGF-A anti-Ang-2 bispezifischer AK, RG7716)

Übersicht



Übersicht	
Wirkstoffname	Faricimab
Molekültyp	Bispezifischer Antikörper gegen VEGF-A und Ang-2 für intraokulare Anwendung
Vorgeschlagener Wirkmechanismus	<ul style="list-style-type: none"> Bindet und neutralisiert gleichzeitig VEGF-A und Ang-2, wodurch Gefäßstabilität erhöht wird, Gefäßdurchlässigkeit verringert und Gefäßneubildung reduziert wird
Indikationen in laufenden Studien	Diabetisches Makulaödem (DME) und feuchte altersbedingte Makuladegeneration (wAMD)
Dosierung in Studien	6 mg intravitreal Q8W-Q16W PTI

Ang-2, Angiotensin 2; Fab, Fragment Antibody Binding; PTI, Personalised Treatment Intervall; VEGF-A, Vascular Endothelial Growth Factor A.

Geplante Neuzulassungen 2019 – 2022



r/r DLBCL <u>Polatuzumab vedotin</u> + bendamustin + rituximab (GO29365)			nAMD <u>PDS</u> mit Ranibizumab
NTRK-fusion+ mSolidTumors <u>Entrectinib</u> (STARTRK2)		HER2+ mBC & eBC <u>Pertuzumab + trastuzumab FDC</u> SC (FEDERICA)	nAMD & DME <u>Faricimab</u>
ROS1+ mNSCLC <u>Entrectinib</u> (STARTRK2)		r/r AML <u>Idasanutlin</u> + cytarabin (MIRROS)	UC <u>Etrolizumab</u>
NMOSD <u>Satralizumab</u> (SAkuraSky & SAkuraStar)	Influenza, high risk, prophylaxis <u>Baloxavir marboxil</u> (CAPSTONE-1/2 & BLOCKSTONE)	SMA <u>Risdiplam</u> (Firefish & Sunfish)	1L mCRPC <u>Ipatasertib</u> + abirateron (IPATential150)
H1 2020	H2 2020	2021	1L Dx+ mTNBC & 1L Dx+ HR+ HER2- mBC <u>Ipatasertib</u> + paclitaxel (IPATunity130)
			1L DLBCL <u>Polatuzumab vedotin</u> + R-CHP (POLARIX)
			r/r DLBCL <u>CD20 CD3 TCB</u>
			Influenza hospitalized pat., 1-12 years old pat. <u>Baloxavir marboxil</u> (miniSTONE, & FLAGSTONE)



Lunge



Brust/Gyn



GI & UG



Häma



panTumor



Neuro

Ophtha

Immun

Infekt

Doing now what patients need next