

# *Therapie der Adipositas mit Semaglutid*

**M. Blüher & S. Nitschmann**

**Der Internist**

ISSN 0020-9554

Volume 62

Number 9

Internist (2021) 62:998-1002

DOI 10.1007/s00108-021-01119-5

**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".**

Internist 2021 · 62:998–1002  
<https://doi.org/10.1007/s00108-021-01119-5>  
 Angenommen: 14. Juli 2021  
 Online publiziert: 17. August 2021  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2021

**Redaktion**

C. Bokemeyer, Hamburg  
 M. Hallek, Köln  
 C. Jacobshagen, Karlsruhe  
 W. Lehmacher, Köln  
 U. Müller-Ladner, Bad Nauheim  
 H. Wedemeyer, Hannover  
 M. Wehling, Mannheim



# Therapie der Adipositas mit Semaglutid

M. Blüher<sup>1</sup> · S. Nitschmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Helmholtz-Institut für Metabolismus-, Adipositas- und Gefäßforschung (HI-MAG), Helmholtz Zentrum München an der Universität Leipzig und am Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig, Deutschland

<sup>2</sup> Lippetal, Deutschland

## Originalliteratur

- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S et al for the STEP 1 Study Group (2021) Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. NEJM. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK et al for the STEP 2 Study Group (2021) Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)

Übergewicht ist ein globales Gesundheitsproblem. Lebensstilveränderungen, mehr Bewegung und verbesserte Ernährung sind die wichtigsten Pfeiler der Adipositas-therapie. Leitlinien empfehlen eine zusätzliche Pharmakotherapie, obwohl nur wenige pharmakologische Therapieoptionen in der Praxis erfolgreich sind. Die einmal wöchentliche s.c.-Gabe von Semaglutid, einem Glukagon-ähnlichen-Peptid-1-Analogon, könnte eine Unterstützung der Lebensstilveränderungen sein.

Ziel der im Folgenden vorgestellten Studien war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid zusätzlich zu Lebensstilveränderungen hinsichtlich der Körpergewichtsreduktion zu bewerten.

## Zusammenfassung der Studien

### S. Nitschmann

Lippetal, Deutschland

### STEP-1-Studie

#### Studiendesign

Doppelblinde, 2:1-randomisierte, placebo-kontrollierte Studie mit einer 68-wöchigen medikamentösen Therapiezeit an 129 Zentren in 16 Ländern in Asien, Europa sowie Nord- und Südamerika.

#### Einschlusskriterien

- Erwachsene Probanden mit einem Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  oder  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  und einer gewichtsassoziierten Begleiterkrankung, die mehrmals erfolglos versucht haben abzunehmen.

#### Ausschlusskriterien

- Diabetes mellitus,  $\text{HbA}_{1c} > 6,5\%$  ( $48 \text{ mmol/mol}$ ), Pankreatitis innerhalb von 180 Tagen vor Studienbeginn

## Infobox 1

### Take home message.

Die Daten der STEP-1- und STEP-2-Studie geben berechtigten Anlass zur Hoffnung, dass die Pharmakotherapie der Adipositas in Zukunft einen größeren Stellenwert im eskalierenden Therapiealgorithmus für Menschen mit Adipositas einnehmen kann.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

- Bariatrische Chirurgie in der Vorge-schichte, medikamentöse Adipo-sitastherapie binnen 90 Tagen vor Studienbeginn

## Endpunkte

### Primär.

- Veränderung des Körpergewichts in Prozent und Abnahme des Körpergewichts um mindestens 5 % vom Studienbeginn bis zur Woche 68

### Sekundär.

- Abnahme des Körpergewichts um mindestens 10 bzw. 15 % vom Studienbeginn bis zur Woche 68
- Änderung des Taillenumfangs sowie des systolischen Blutdrucks
- Änderung des körperlichen Funktions-scores im 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) und der körperlichen Funktion im Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT) Questionnaire

## Methodik

Nach einer 2:1-Randomisierung erhielten die Probanden entweder 2,4 mg (Zieldosis) Semaglutid einmal wöchentlich s.c. injiziert oder Placebo für 68 Wochen zusätzlich zu Lebensstilveränderungen. Die Probanden wurden alle 4 Wochen individuell zur kalorienreduzierten Diät (500 kcal Defizit/Tag) beraten und zur Steigerung der körperlichen Aktivität (150 min/Woche) angeleitet. Die Lebensstiländerung wurden in einem Tagebuch oder einer App dokumentiert und in den Beratungsgesprächen überprüft. Anschließend folgte eine 7-wöchige therapiefreie Phase.

## Ergebnisse

Zwischen Juni und November 2018 wurden 1961 Probanden auf Semaglutid (1306 Probanden) oder Placebo (655 Probanden) randomisiert. Von diesen beendeten 94,3 % die Studie; von 91,2 % lagen Körpergewichtsdaten nach 68 Wochen vor. Knapp drei Viertel der Probanden waren Frauen, das Durchschnittsalter betrug 46 Jahre, und der durchschnittliche BMI betrug 37,9 kg/m<sup>2</sup>.

In der Semaglutidgruppe wurde bereits nach 4 Wochen eine Abnahme des

Körpergewichts gezeigt. Nach Woche 68 (primärer Endpunkt) betrug die Körpergewichtsreduktion –14,85 % in der Semaglutid- und –2,41 % in der Placebogruppe (Risikoreduktion –12,44 %, 95 %-Konfidenzintervall –13,37 bis –11,51 %;  $p < 0,001$ ). Jeweils mehr als 5, 10, 15 und 20 % ihres Gewichts nahmen häufiger die Probanden der Semaglutidgruppe als die der Placebogruppe ab ( $p < 0,001$  für alle Gruppen).

Die Reduktion des Taillenumfangs war in der Semaglutidgruppe höher als in der Placebogruppe (–13,54 vs. –4,13 cm), ebenso die Abnahme des BMI (–5,54 vs. –0,92) und des Blutdruckwerts. Auch hinsichtlich des HbA<sub>1c</sub>-, des Nüchternblutzuckerwerts, der Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Nüchternlipidwerte wurden Vorteile für die Semaglutidprobanden gezeigt, ebenso für die Scores (SF-36 und IWQOL).

Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf (89,7 % vs. 86,4 %). Von den Semaglutidprobanden wurden deutlich häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen berichtet (74,2 % vs. 47,9 %); diese waren zumeist leicht bis moderat. Schwere Therapie-nebenwirkungen traten lediglich bei 9,8 % der Semaglutidprobanden und bei 6,4 % der Placeboprobanden auf. Bei 7,0 % vs. 3,1 % der Probanden führten diese zu einem Therapieabbruch.

## STEP-2-Studie

### Studiendesign

Doppelblinde, 1:1:1-randomisierte, placebokontrollierte Überlegenheitsstudie mit einer 68-wöchigen medikamentösen Therapiezeit, gefolgt von einer 7-wöchigen Follow-up-Zeit an 149 Zentren in 12 Ländern in Asien, Europa, dem Nahen und Mittleren Osten, Südafrika sowie Nord- und Südamerika.

### Einschlusskriterien

- Erwachsene Probanden mit einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> und einem HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 7 und 10 % (53 und 86 mmol/mol), deren Diabetes mellitus mehr als 180 Tage vor Studienbeginn diagnostiziert worden war.

### Ausschlusskriterien

- Veränderung des Körpergewichts um mindestens 5 kg innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn
- Geplante Adipositas-therapie (chirurgisch oder medikamentös)

## Endpunkte

### Primär.

- Veränderung des Körpergewichts in Prozent und Abnahme des Körpergewichts um mindestens 5 % vom Studienbeginn bis zur Woche 68 (2,4 mg Semaglutid vs. Placebo)

### Sekundär.

- Abnahme des Körpergewichts um mindestens 10 bzw. 15 % vom Studienbeginn bis zur Woche 68 (2,4 mg Semaglutid vs. Placebo)
- Änderung des Taillenumfangs, des systolischen Blutdrucks und des HbA<sub>1c</sub>-Werts (2,4 mg Semaglutid vs. Placebo)
- Veränderung des Körpergewichts in Prozent (2,4 mg Semaglutid vs. 1,0 mg Semaglutid)
- Änderung des körperlichen Funktionsscore im SF-36 und der körperlichen Funktion im IWQOL-Lite-CT Questionnaire

## Methodik

Vor Studienbeginn erhielten die Probanden für 90 Tage eine Anleitung zu körperlicher Aktivität und mussten unter der Anwendung von maximal 3 Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoff, „Sodium-dependent-glucose-transporter-2“ [SGLT-2]-Inhibitoren oder Thiazolidinen) stabil eingestellt sein. Stratifiziert nach blutzuckersenkender Medikation sowie HbA<sub>1c</sub>-Wert wurden die Probanden 1:1:1-randomisiert und erhielten entweder 2,4 oder 1,0 mg (jeweilige Zieldosis) Semaglutid oder Placebo einmal wöchentlich s.c. über 68 Wochen injiziert, zusätzlich zu fortgeführten Lebensstilveränderungen. Die Probanden wurden alle 4 Wochen individuell zur kalorienreduzierten Diät (500 kcal Defizit/Tag) beraten und zur Steigerung der körperlichen Aktivität (150 min/Woche) angeleitet. Die Lebensstilveränderung wurden in einem Tagebuch oder einer App dokumentiert und in den Beratungsgesprächen über-

## Klinische Studien

prüft. Anschließend folgte eine 7-wöchige therapiefreie Phase.

### Ergebnisse

Zwischen Juni und November 2018 wurden 1210 Probanden auf 2,4 mg Semaglutid (404 Probanden), 1,0 mg Semaglutid (403 Probanden) oder Placebo (403 Probanden) randomisiert. Von diesen beendeten 96 % die gesamte Studienzeit und 87 % nahmen nach 68 Wochen noch die ihnen zugewiesene Medikation ein. Etwas mehr als die Hälfte der Probanden waren Frauen, das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre, und der durchschnittliche BMI betrug 35,7 kg/m<sup>2</sup>. Der Diabetes mellitus bestand seit durchschnittlich 8 Jahren.

Nach Woche 68 (primärer Endpunkt) betrug die Körpergewichtsreduktion –9,64 % in 2,4-mg-Semaglutid- und –3,42 % in der Placebogruppe (Risikoreduktion –6,21 %, 95 %-Konfidenzintervall –7,28 bis –5,15 %;  $p < 0,0001$ ); in der 1,0-mg-Semaglutidgruppe –6,99 % (sekundärer Endpunkt 2,4 mg vs. 1,0 mg: –2,65 %  $p < 0,0001$ ).

Mehr als 5, 10 und 15 % ihres Gewichts nahmen 68,8%/45,6%/25,8 % der 2,4-mg-Semaglutidprobanden, 57,1%/28,7%/13,7 % der 1,0-mg-Semaglutidprobanden und 28,5%/8,2%/3,2 % der Placeboprobanden ab ( $p < 0,001$  jeweils für 2,4 mg Semaglutid vs. Placebo).

Die Reduktion des Taillenumfangs betrug –9,4 cm in der 2,4-mg-Semaglutidgruppe vs. –6,7 cm in der 1,0-mg-Semaglutidgruppe und –4,5 cm in der Placebogruppe ( $p < 0,0001$  für 2,4 mg vs. Placebo). Vorteile bei der Semaglutidgruppe (2,4 mg > 1,0 mg) konnten ebenso für die Abnahme des Blutdruckwerts, des BMI, des HbA<sub>1c</sub>-Werts, des Nüchternblutzuckerspiegels sowie für die Scores (SF-36 und IWQOL) gezeigt werden.

Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen häufig auf (87,6 % vs. 81,1 % vs. 76,9 %), wobei gastrointestinale Nebenwirkungen am häufigsten waren. Schwere Therapienebenwirkungen waren lediglich bei 9,9 % der 2,4-mg-Semaglutidprobanden, 7,7 % der 1,0-mg-Semaglutidprobanden und bei 9,2 % der Placeboprobanden zu verzeichnen. Schwere Hypoglykämien wurden bei 5,7 % der 2,4-mg-Semaglutidprobanden, 5,5 % der

1,0-mg-Semaglutidprobanden und bei 3,0 % der Placeboprobanden beobachtet. Zu diabetischer Retinopathie kam es bei 4,0 % der 2,4-mg-Semaglutidprobanden, 2,7 % der 1,0-mg-Semaglutidprobanden und bei 2,7 % der Placeboprobanden.

### Kommentar

**Prof. Dr. M. Blüher**

Helmholtz-Institut für Metabolismus-, Adipositas- und Gefäßforschung (HI-MAG), Helmholtz Zentrum München an der Universität Leipzig und am Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig, Deutschland

Adipositas wird von internationalen Fachgesellschaften als chronische und fortschreitende Erkrankung angesehen. Diese Sichtweise hat auch der Deutsche Bundestag erst im vergangenen Jahr bestätigt. Adipositas breitet sich als „Pandemie in Zeitlupe“ weltweit aus und trägt zu zahlreichen Folgeerkrankungen wie Typ-2-Diabetes, kardiovaskulären, pulmonalen, psychischen, malignen Erkrankungen sowie Krankheiten des Stoffwechsels und des Bewegungsapparats bei [1]. Deshalb spielt die zielgerichtete Gewichtsreduktion eine wesentliche Rolle in der Prävention und Therapie dieser „Adipositaserkrankungen“. Adipositas ist nicht heilbar, aber behandelbar.

Konservative Therapien zur Gewichtsreduktion wie kalorienreduzierte Ernährungsweise, erhöhte körperliche Aktivität und Verhaltensinterventionen ermöglichen im Mittel einen nur moderaten Gewichtsverlust von 3–5 % vom Ausgangsgewicht [2], sind aber insbesondere bei hochgradiger Adipositas (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) langfristig selten erfolgreich.

Demgegenüber ist die chirurgische Adipositasstherapie, z. B. Schlauchmagen- oder Magenbypass-Operationen, mit einem Gewichtsverlust von ~30 % die derzeit effektivste Adipositasstherapie [3].

Zwischen den erzielbaren Gewichtsreduktionseffekten der konservativen Verhaltenstherapie und der chirurgischen Therapie der Adipositas besteht eine große Lücke, die durch skalierbare Strategien wie Pharmakotherapien geschlossen werden könnte. Die medikamentöse Therapie der Adipositas ist zwar leitliniengerecht [4, 5], wird aber in Deutschland kaum eingesetzt. Dies hat verschiedene Gründe: In

der Vergangenheit gab es in Bezug auf die Pharmakotherapie der Adipositas immer wieder Rückschläge durch Medikamente, die wieder vom Markt genommen werden mussten, weil sie zu schweren Nebenwirkungen wie erhöhtem kardiovaskulären Risiko (Sibutramin), Herzklappenveränderungen (Fenfluramin) oder suizidalem Verhalten (Rimonabant) geführt haben [6]. Außerdem ist die medikamentöse Therapie der Adipositas in Deutschland nicht zulasten der Krankenversicherung erstattungsfähig, was in der Praxis eine große Hürde für Patienten und Behandler darstellt. Neben diesen Aspekten sind auch die mittleren Effekte bisheriger Medikamente zur Gewichtsreduktion nur moderat stärker als die der Verhaltenstherapie [6].

Dies könnte sich nun durch die Ergebnisse der STEP-1- und der STEP-2-Studie zu 2,4 mg Semaglutid, einmal wöchentlich verabreicht, in der Adipositasstherapie ändern. Auch wenn die STEP-Studien keinen direkten Wirksamkeitsvergleich zu anderen Adipositasmedikamenten zulassen, ist doch die mittlere Gewichtsreduktion von –14,85 % nach 68 Wochen in der STEP-1-Studie fast doppelt so hoch wie mit bisherigen Medikamenten zur Gewichtsreduktion [6]. Auch die Gewichtsreduktion, die im Rahmen der STEP-2-Studie durch Semaglutid erzielt werden konnte, ist mit –9,64 % nach 68 Wochen erheblich höher, als bisher für Menschen mit Typ-2-Diabetes gezeigt [7]. Es ist in diesem Zusammenhang nicht klar, warum eine geringere Gewichtsreduktion bei Menschen mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Patienten mit Adipositas, aber ohne Diabetes ein konsistenter Befund bei gewichtsreduzierenden Therapieansätzen ist [6]. Besonders bemerkenswert ist, dass in der STEP-1-Studie mehr als ein Drittel der Probanden einen Gewichtsverlust > 20 % vom Ausgangsgewicht erzielen konnten. Damit könnten 2,4 mg Semaglutid einmal wöchentlich bei dieser Patientengruppe mit besonders gutem Ansprechen auf die inkretinbasierte Adipositasstherapie erstmals dazu beitragen, die therapeutische Lücke zwischen Verhaltensintervention und chirurgischer Therapie zu schließen. Auch für die zunehmend häufiger auftretenden nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen könnte Semaglutid eine Therapieoption der Zukunft sein. Erst kürzlich wurde im Rahmen ei-

ner Phase-2-Studie gezeigt, dass Patienten mit einer nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) signifikant häufiger den primären Endpunkt, eine Auflösung der NASH ohne Verschlechterung der Fibrose, mit Semaglutid im Vergleich zu Placebo erreichen konnten [8].

Die Food and Drug Administration (FDA) hat im Juni 2021 die einmal wöchentliche Gabe von 2,4 mg Semaglutid zur Adipositas-therapie zugelassen, und bei der European Medicines Agency (EMA) wurde ein entsprechender Antrag auf Zulassung eingereicht. Gegenüber den beeindruckenden Gewichtsreduktionseffekten von Semaglutid sind die zu erwartenden Nebenwirkungen – im Wesentlichen gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Erbrechen und andere – individuell abzuwägen. Hier könnte eine niedrigere als die maximale Semaglutiddosis einen Kompromiss darstellen. Semaglutid ist ein wichtiger Schritt in der Weiterentwicklung effektiver und sicherer Medikamente für die Adipositas-therapie. Die Entwicklung inkretinbasierter Pharmakotherapien geht aber weiter und könnte mit dualen Ko- und Triple-Agonisten der Rezeptoren für GLP-1, Glukagon und das glucoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP) zu noch stärkeren Gewichtsreduktionen als Semaglutid führen [9]. Für Tirzepatid, einen dualen GLP-1- und GIP-Rezeptor-Agonisten, zeigten sich bereits bemerkenswerte Gewichtsreduktionseffekte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in der SURPASS-2-Studie [10].

Die Daten der STEP-1- und STEP-2-Studie geben berechtigten Anlass zur Hoffnung, dass die Pharmakotherapie der Adipositas in Zukunft einen größeren Stellenwert im eskalierenden Therapiealgorithmus für Menschen mit Adipositas einnehmen kann.

#### Korrespondenzadresse

##### Prof. Dr. M. Blüher

Helmholtz-Institut für Metabolismus-, Adipositas- und Gefäßforschung (HI-MAG), Helmholtz Zentrum München an der Universität Leipzig und am Universitätsklinikum Leipzig AöR

Philipp-Rosenthal-Str. 27, 04103 Leipzig, Deutschland  
bluma@medizin.uni-leipzig.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Nitschmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. M. Blüher hat Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeit von Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer und Sanofi erhalten.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

#### Literatur

- Blüher M (2019) Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 15:288–298
- Aberle J, Lautenbach A, Meyhöfer S, Schmid SM, Selig L, Blüher M (2020) Obesity and diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. <https://doi.org/10.1055/a-1284-6050>
- Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, Horlick M, Kalarchian MA, King WC, Mitchell JE, Patterson EJ, Pender JR, Pomp A, Pories WJ, Thirlby RC, Yanovski SZ, Wolfe BM, Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium (2013) Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* 310(22):2416–2425
- Wirth A, Wabitsch M, Hauner H (2014) The prevention and treatment of obesity. *Dtsch Arztebl Int* 111(42):705–713
- (2018) S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/088-0011\\_S3\\_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen\\_2018-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-0011_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf). Zugegriffen: 10 Jul 2021
- Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP (2016) Management of obesity. *Lancet* 387:1947–1956
- le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, Ortiz RV, Wilding JPH, Skjøth TV, Manning LS, Pi-Sunyer X, SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group (2017) 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 389:1399–1409
- Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzl V, Sanyal AJ, Sejling AS, Harrison SA, NN9931-4296 Investigators (2021) A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 384:1113–1124
- Harger A, Stemmer K, Tschöp MH, Müller TD (2019) Incretin-based co- and tri-agonists : Innovative

polypharmacology for the treatment of obesity and diabetes. *Internist* 60:895–902

- Friás JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K, SURPASS-2 Investigators (2021) Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>



© Michael Setzpfandt

## Galenus-von-Pergamon-Preis 2021 - die Kandidaten

Urothelkarzinom: Antikörper Bavencio® fördert längeres Überleben

**Beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom als Erstlinien-Erhaltungstherapie nach Standard-Erstlinien-Chemotherapie eingesetzt, kann der Kandidat für den Galenus-von-Pergamon-Preis 2021 Avelumab das Gesamtüberleben deutlich verlängern.**

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom haben eine ungünstige Prognose. Seit der Zulassung durch die Europäische Kommission im Januar 2021 steht mit dem Galenus-Kandidaten Avelumab (Bavencio®) jedoch eine neue, sehr wirksame Behandlungsoption zur Verfügung. Der monoklonale Antikörper gegen PD-L1 („programmed cell death ligand 1“) ist als Monotherapie indiziert zur Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.

### Längeres medianes Gesamtüberleben

In die zulassungsrelevante Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100 wurden 700 Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom randomisiert aufgenommen, die nach vier bis sechs Chemotherapie-Zyklen (Gemcitabin plus Cisplatin oder Carboplatin) progressionsfrei waren. 350 Patienten erhielten eine Erhaltungstherapie mit Avelumab (10 mg/kg Körpergewicht intravenös alle zwei Wochen) in Kombination mit einer optimalen Supportivtherapie („best supportive care“, BSC). Die 350 Patienten der Kontrollgruppe wurden nur

mit BSC behandelt. Als primäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben (OS) in der gesamten randomisierten Population sowie in der Population der PD-L1-positiven (PD-L1+) Patienten (n = 358) untersucht.

Mit der Avelumab-Erhaltungstherapie wurden beide co-primären Endpunkte erreicht. In der Gesamtpopulation verlängerte Avelumab das mediane OS auf 22,1 Monate (vs. 14,6 Monate in der Kontrollgruppe; p = 0,0008). Ein Jahr nach Randomisierung lebten noch 71,3% der mit Avelumab behandelten Patienten sowie 58,4% der Patienten der Kontrollgruppe. Auch die PD-L1-positiv Studienpopulation hatte von der Avelumab-Erhaltungstherapie einen signifikanten OS-Vorteil (p = 0,0019). Das mediane OS war in der Avelumab-Gruppe noch nicht erreicht, in der Kontrollgruppe betrug es 17,1 Monate. Die OS-Rate betrug nach einjähriger Behandlung in der Avelumab-Gruppe 79,1% (vs. 60,4%). Außerdem verlängerte Avelumab das mediane progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation auf 3,7 Monate (vs. 2,0 Monate, p < 0,0001) und in der PD-L1-positiven Subgruppe auf 5,7 Monate (vs. 2,1 Monate, p < 0,0001).

Unerwünschte Wirkungen traten unter Avelumab bei 98,0% der Patienten auf, in der

Kontrollgruppe bei 77,7% der Patienten. Der Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen Grad  $\geq 3$  betrug 47,4% in der Avelumab-Gruppe versus 25,2 % in der Kontrollgruppe. Bei 29,4% der Patienten der Avelumab-Gruppe wurde eine immunvermittelte unerwünschte Wirkung diagnostiziert.

### Infos zum Preis

Mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis Deutschland werden seit 1985 jedes Jahr herausragende Arzneimittel-Innovationen ausgezeichnet, die in Deutschland auf den Markt gebracht worden sind. Ziel des von der Springer Medizin Verlag GmbH gestifteten Preises ist es, die pharmakologische Forschung für innovative Arzneimittel zu fördern. Vergeben wird der Galenus-von-Pergamon-Preis in den Kategorien „Primary Care“, „Specialist Care“ und „Orphan Drugs“. Über die Zuerkennung entscheidet eine unabhängige Expertenjury. Die Verleihung findet am 21. Oktober 2021 im Rahmen eines Festaktes in Berlin statt. (spn)