

Bevacizumab in der First-Line Therapie des Ovarialkarzinoms

Stellungnahme der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Für die Kommission: S. Mahner, A. du Bois, J. Sehouli, J. Pfisterer, U. Wagner

Im Juni 2010 hat die Amerikanische Gynecologic Oncology Group (GOG) auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) die Phase III Studie GOG-218 zum Einsatz von Bevacizumab in der First-Line Therapie des Ovarialkarzinoms vorgestellt. In dieser plazebokontrollierten Studie konnte ein Vorteil für die Kombination Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg/m² + Bevacizumab 15mg/kg parallel zur Chemotherapie beginnend am 2. Zyklus und als Erhaltungstherapie für 16 Zyklen nach Abschluss der Chemotherapie gegenüber dem derzeitigen Standard Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg/m² gezeigt werden. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der Patientinnen mit Bevacizumab-Erhaltungstherapie war mit 14.1 Monaten signifikant länger als im Standardarm (10.3 Monate), mit einer Hazard-Ratio von 0.72 (95% CI 0.63-0.82). Der in einem dritten Arm untersuchte Einsatz von Bevacizumab während der Chemotherapie ohne Erhaltungstherapie führte mit 11.2 Monaten zu keiner signifikanten Verlängerung des PFS. Die ebenfalls präsentierten, jedoch aufgrund der frühen Auswertung noch nicht aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben zeigen bislang keinen Unterschied.

Im Erhaltungstherapie-Arm war die Rate an Hypertonie Grad ≥ 2 mit 23% signifikant höher als im Standard-Arm (7%), bei den übrigen Parametern, inklusive der Rate an gastrointestinalen Perforationen zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen Toxizitätsraten.

Die Studie GOG-218 bestätigt als erste kontrollierte Phase III Studie die klinische Wirksamkeit der Antiangiogenese beim primären Ovarialkarzinom, wie sie bereits aufgrund präklinischer und früherer klinischer Untersuchungen postuliert wurde.

Das im Standardarm beobachtete PFS von 10.3 Monaten ist gegenüber den sonst im Rahmen von Phase III Studien zur First-Line Therapie des Ovarialkarzinoms für Carboplatin / Paclitaxel beobachteten 16-17 Monaten vergleichsweise gering und spiegelt die Patientinnenselektion der GOG-218 Studie wieder, die nur Patientinnen mit postoperativem Tumorrest und entsprechend eingeschränkter Prognose eingeschlossen hat.

An der Methodik der Studie gibt es wichtige Kritikpunkte. Zum einen wurde während der laufenden Studie der primäre Endpunkt von Gesamtüberleben auf PFS geändert. Aufgrund des in den USA häufig vermuteten cross-overs der Patientinnen aus dem Kontrollarm zu einer Bevacizumabtherapie besteht die Befürchtung, dass eine aussagekräftige Analyse des Gesamtüberlebens nur eingeschränkt möglich sein wird. Ob diese Befürchtung gerechtfertigt ist bleibt unklar, da bislang keine Daten zum Einsatz eventueller Nachfolgetherapien publiziert wurden und der Einfluss eines späteren Einsatzes von Bevacizumab auf das Gesamtüberleben nicht gesichert ist. Zusätzlich wurden wichtige Einschlusskriterien während der laufenden Studie geändert um neben den initial geplanten Patientinnen mit postoperativem Tumorrest >10 mm auch Patientinnen mit kleinerem Tumorrest einzuschließen.

Parallel zu der amerikanischen Studie hat die AGO im Rahmen der GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup) mit der AGO Ovar 11 (ICON 7) eine weitere Phase III Studie mit Bevacizumab in der First-Line Therapie des Ovarialkarzinoms durchgeführt. In dieser Studie wurde die geringere Dosis von 7.5 mg/kg Bevacizumab parallel zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für 12 Zyklen eingesetzt und es wurden auch Patientinnen mit optimalem Operationsergebnis (makroskopisch tumorfrei) und frühem Ovarialkarzinom eingeschlossen. Die Rekrutierung wurde 2009 abgeschlossen und erste positive Trends wurden bereits der Presse mitgeteilt; detaillierte Ergebnisse werden im Oktober 2010 erwartet.

Aufgrund der Ergebnisse der GOG-218 Studie stellt sich die Frage, ob der parallele Einsatz von antiangiogenetischer Therapie und Chemotherapie grundsätzlich notwendig ist, oder eine alleinige Erhaltungstherapie nach Abschluss der Chemotherapie ausreicht oder sogar besser ist, da die GOG-218 für den Behandlungsarm, der nur parallel zur Chemotherapie Bevacizumab eingesetzt hat, keine Verbesserung zeigte. Die Frage der reinen Erhaltungstherapie („maintenance“) hat die jüngst abgeschlossene Studie AGO Ovar 16 untersucht. In dieser Studie wurde Placebo-kontrolliert der Einsatz von Pazopanib, einem oralen Tyrosinkinaseinhibitor des VEGF-Rezeptors untersucht, der im Anschluss an 6 Zyklen Carboplatin / Paclitaxel eingesetzt wurde.

Weiterhin wirft die GOG Studie die Frage auf, ob eine Verlängerung der Erhaltungstherapie über ein Jahr hinaus möglicherweise zu einer zusätzlichen Verbesserung des PFS führen kann. Dafür spricht die in der GOG-218 beobachtete hohe Rate an Rezidiven unmittelbar nach Beendigung der Erhaltungstherapie. Diese Fragestellung wird von der derzeit laufenden AGO Studie Ovar 12 geprüft, in der eine Erhaltungstherapie mit Vargatef, einem oralen Tyrosinkinaseinhibitor des VEGF-Rezeptors über > 2 Jahre versus Placebo untersucht wird.

Zusammengefasst liefert die GOG-218 Studie einen wichtigen Beitrag zur Behandlung des Ovarialkarzinoms. Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben zeigen einen signifikanten Vorteil. Die Daten zum medianen Gesamtüberleben und zur Lebensqualität liegen noch nicht vor und sollten zur endgültigen Bewertung der Studie abgewartet werden, da eine Verlängerung des PFS einen limitierten Benefit darstellt und die Verzögerung des Progresses um 4 Monate durch eine um mehr als 12 Monate längere Therapie erreicht wird.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann die Kombination Carboplatin/Paclitaxel + Bevacizumab nicht als allgemeiner Therapiestandard empfohlen werden und erst nach Auswertung der ICON 7-Studie und Ergebnissen zum Gesamtüberleben kann abschließend eine Risiko-Nutzen-Analyse vorgenommen werden. Hierbei werden neben den Ergebnissen zum PFS und Gesamtüberleben auch Aspekte der Lebensqualität entscheidend sein.

Literatur: