

Neue Studienergebnisse zu Bevacizumab in der First-Line Therapie des Ovarialkarzinoms

Stellungnahme der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

zu den Ergebnissen zweier internationaler Phase-III Studien zum Einsatz von Bevacizumab beim primären Ovarialkarzinom

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

Mit der Präsentation der positiven Ergebnisse zweier grosser Phase III Studien zum Einsatz von Bevacizumab beim Ovarialkarzinom¹⁻³ wird die Diskussion zur Änderung des Therapiestandards beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom geführt.

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 vorgestellt¹. 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 für insgesamt 15 Monate gegenüber dem Standardarm 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 nur zu einer nicht signifikanten Verlängerung des PFS. Die Überlebensdaten sind wegen der kurzen Nachbeobachtungsdauer noch nicht aussagekräftig. Im Erhaltungstherapie-Arm war die Rate an Hypertonie Grad ≥ 2 signifikant höher als im Standard-Arm (23% vs. 7%). Bei den übrigen Parametern, inklusive der Rate an gastrointestinalen Perforationen zeigten sich nur marginal höhere Toxizitätsraten.

Die Studie GOG-218 bestätigt somit als erste kontrollierte Phase III Studie die klinische Wirksamkeit der Antiangiogenese beim primären Ovarialkarzinom⁴⁻⁶, wie sie bereits aufgrund präklinischer und früherer klinischer Untersuchungen postuliert wurde^{7,8}.

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 Prognose⁹ eingeschlossen hat.

Im Oktober 2010 wurde auf dem Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) und dem Kongress der International Gynecologic Cancer Society (IGCS) mit der AGO-OVAR 11 (ICON 7) die zweite randomisierte Phase III Studie mit Bevacizumab in der first-Line Therapie des Ovarialkarzinoms vorgestellt^{2,3}. In dieser Studie wurde die geringere Dosis von 7.5 mg/kg Bevacizumab parallel zur Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 oder 6 / Paclitaxel 175 mg/m² und als Erhaltungstherapie für 12 Zyklen über insgesamt 12 Monate eingesetzt. In diese Studie wurden auch Patientinnen mit optimalem Operationsergebnis (makroskopisch tumorfrei) und einige Patientinnen mit "high risk" frühem Ovarialkarzinom (10%) eingeschlossen. Auch hier konnte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im experimentellen Arm (19 Monate) im Vergleich zum Standard Arm (17.3 Monate) beobachtet werden mit einer Hazard-Ratio von 0.81 (95% CI 0.70-0.94). Im Bevacizumab Arm war die Rate an Hypertonie Grad ≥ 2 mit 18% gegenüber 2% signifikant erhöht. Auch die Rate an thromboembolischen Ereignissen war höher, bei den

übrigen Parametern inklusive der Rate an gastrointestinalen Perforationen zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen Toxizitätsraten.

Wir verfügen nun über die Ergebnisse zweier prospektiv randomisierter Phase III Studien mit etwa 3.400 Patientinnen, die den Stellenwert von Bevacizumab in der Primärtherapie des (fortgeschrittenen) Ovarialkarzinoms untersucht haben. Beide Studien haben eine Verbesserung des PFS erreicht. Dennoch sind einige Fragen offen, die einer Beantwortung bedürfen, bevor man dieses Therapieregime als neuen Standard in der Klinikroutine akzeptieren wird. Warum ist der beobachtete Effekt (HR 0.81) in der AGO-OVAR 11/ICON 7 Studie kleiner als bei der GOG-218 Studie (HR 0.72), obwohl in der europäischen Studie Patientinnen mit besserer Prognose (optimales Debulking und Einschluss früher Tumorstadien) eingeschlossen wurden und das mediane PFS des Kontrollarms im erwarteten Bereich liegt? Eine Hypothese dazu fokussiert auf die unterschiedliche Behandlungsdauer. In der GOG-218 Studie wurde die Mehrheit der Patientinnen bis zum Progress mit Bevacizumab behandelt, während dies bei der AGO-OVAR 11/ICON 7 Studie nicht der Fall war. Die Kaplan-Meier Kurven für das progressionsfreie Überleben der Patientinnen in der europäischen Studie weichen gegen Ende der Bevacizumab-Therapie am weitesten auseinander und nähern sich erst nach Absetzen der antiangiogenetischen Behandlung wieder an, was einen Benefit durch die Verlängerung der Erhaltungstherapie vermuten lässt. Eine Studie der AGO Studiengruppe zur verlängerten Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ist bereits in Vorbereitung, um diese Fragen klären zu können. Ebenso noch unklar ist die Frage der optimalen Bevacizumab-Dosierung (7.5 mg/kg oder 15 mg/kg). Aufgrund der Ergebnisse der GOG-218 Studie stellt sich darüber hinaus die Frage, ob der parallele Einsatz von antiangiogenetischer Therapie und Chemotherapie grundsätzlich notwendig ist, oder eine alleinige Erhaltungstherapie nach Abschluss der Chemotherapie ausreichen könnte. Die Frage der reinen Erhaltungstherapie („maintenance“) mit einer antiangiogenetisch wirkenden Substanz untersucht die jüngst die Rekrutierung abgeschlossen habende Studie AGO-OVAR 16. 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. Mit Ergebnissen ist frühestens 2012/2013 zu rechnen.

Fasst man die derzeit zur Verfügung stehenden Daten zusammen, so zeigen erstmals nach 10 Jahren wieder zwei Studien in der First-Line Therapie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. Diese ermutigenden Ergebnisse werden hoffentlich durch weitere Nachbeobachtung und ergänzende Studien (s.o.) bestätigt. Die Daten zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität sollten jedoch zur endgültigen Bewertung der Studien abgewartet werden.

Literatur:

1. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al: Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 28:LBA1-, 2010
2. Perren T, Swart AM, Pfisterer J, et al: ICON7: A phase III randomised gynaecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). Ann Oncol (Meeting Abstracts) 21:viii1-viii12, 2010
3. Pfisterer J, Perren T, Swart AM, et al: ICON 7: A randomised controlled trial of bevacizumab in women with newly diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. Int J Gynecol Cancer 20:Abstract # 2010_805, 2010
4. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al: Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 25:5165-71, 2007

5. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al: Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 25:5180-6, 2007
6. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al: Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 26:76-82, 2008
7. Byrne AT, Ross L, Holash J, et al: Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model. *Clin Cancer Res* 9:5721-8, 2003
8. Mahner S, Woelber L, Eulenburg C, et al: TIMP-1 and VEGF-165 serum concentration during first-line therapy of ovarian cancer patients. *BMC Cancer* 10:139, 2010
9. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al: Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 115:1234-44, 2009