

Bevacizumab (Avastin®): Expertenmeeting

Das antiangiogene Wirkprinzip in der Therapie des Ovarialkarzinoms

Mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab konnte erstmals seit 1996 eine neue Behandlungsform einen Fortschritt im Management des Ovarialkarzinoms bewirken. Am 18. April 2012 trat in Salzburg eine österreichische Expertenrunde zusammen, um eine Positionierung der Substanz im derzeitigen Therapiekonzept vorzunehmen.

Redaktion: Dr. Judith Moser

Im Dezember 2011 erfolgte die europäische Zulassung von Bevacizumab für die Primärbehandlung des fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinoms mit primärem Befall des Bauchfells oder der Tuben in den FIGO-Stadien IIIB bis IV. Das registrierte Schema beinhaltet eine Dosis von 15 mg/kg alle drei Wochen parallel zur Standard-Chemotherapie (6 Zyklen Paclitaxel 175 mg/m² plus Carboplatin AUC 6) mit anschließender kontinuierlicher Gabe einer Bevacizumab-Monotherapie über insgesamt 15 Monate oder bis zur Progression.

Überzeugende Resultate unter Bevacizumab-Therapie

Die **GOG-0218-Studie**, die an 336 Zentren in den USA, Kanada, Südkorea und Japan durchgeführt wurde, folg-

te einem randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Design.¹ 1.873 Patientinnen mit makroskopischem Residualtumor (FIGO-Stadium III nach optimaler oder suboptimaler Zytoreduktion bzw. Stadium IV) erhielten entweder nur die Standardtherapie mit Carboplatin und Paclitaxel (Arm I) oder zusätzlich Bevacizumab 15 mg/kg dreiwöchentlich gefolgt von Placebo über insgesamt 15 Monate (Arm II) oder Carboplatin und Paclitaxel sowie Bevacizumab 15 mg/kg während der gesamten Therapiedauer (Arm III).

Nur im Arm III wurde mit einem medianen PFS von 14,1 Monaten im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (10,3 Monate) ein Vorteil dokumentiert, dieser war jedoch signifikant ($p < 0,0001$; **Abb.**). Im Arm II resultierte ein PFS von 11,2 Monaten ($p = 0,08$ vs. Arm I). Eine Analyse durch ein unabhängiges Expertenkomitee konnte die von den Untersuchern beob-



„Das Alter spricht nicht gegen die Verordnung von Bevacizumab. In der Subgruppenanalyse von GOG-0218 schnitten Patientinnen im Alter von ≥ 70 Jahren sogar besser ab als 60- bis 69-Jährige.“

OA Dr. Lukas Angleitner-Boubenizek

Abteilung für Gynäkologie, KH der Barmherzigen Schwestern, Linz



„Wir bieten die Therapie mit Bevacizumab an unserer Abteilung den meisten Patientinnen im Stadium III und IV sowie den meisten Patientinnen mit Peritonealkarzinom an.“

OA Dr. Christian Schauer

Abteilung für Gynäkologie, KH der Barmherzigen Brüder, Graz



„Ich sehe keine Rationale dafür, einer Patientin aufgrund eines fehlenden Tumorrests Bevacizumab vorzuenthalten. Wenn die Angiogenese de novo gehemmt wird, zeigt die Therapie Wirksamkeit.“

Univ.-Prof. Dr. Alain Zeimet

Department Frauenheilkunde, Klinische Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Innsbruck



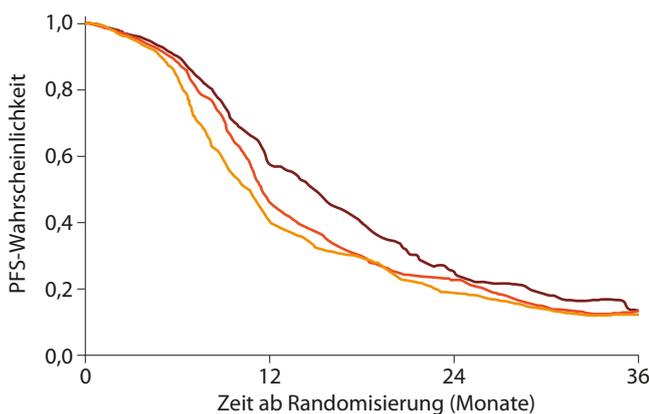
„Für die Wirkung von Bevacizumab auch in der Rezidivsituation spricht ausreichend Evidenz, vor allem bei platin sensitiven Tumoren. Die Bevacizumab-Gabe ist von der Theorie her ein sehr guter Ansatz.“

Univ.-Prof. Dr. Alexander Reinhaller

Klinische Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

Abb.: Primärer Endpunkt in GOG-0218: signifikante PFS-Verlängerung unter kontinuierlicher Bevacizumab-Therapie im Vergleich zum Chemotherapie-Standard

- Arm I: Carboplatin + Paclitaxel + Placebo → Placebo
- Arm II: Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab → Placebo
- Arm III: Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab → Bevacizumab



achtete Verlängerung des progressionsfreien Intervalls bestätigen. Die von der EMA geforderte CA-125 zensierte Auswertung der Daten durch ein IRC (Independent Radiologic Review Committee) bestätigte eine Verlängerung des PFS im Arm III um 6,2 Monate.

Das europäische Pendant von GOG-0218 ist die randomisierte, offene, nicht placebo-kontrollierte ICON7-Studie, die an 1.528 Frauen aus 263 Zentren in elf Ländern Carboplatin plus Paclitaxel mit derselben Chemotherapie plus Bevacizumab 7,5 mg/kg alle drei Wochen über 12 Monate verglich.² Hier wurden auch Patientinnen in frühen Stadien und nach maximaler Zyto-reduktion eingeschlossen (I–IIA mit hohem Risiko oder IIB–IV). Die Zugabe von Bevacizumab bewirkte wiederum eine signifikante PFS-Verlängerung (median 19,8 vs. 17,4 Monate; $p = 0,039$). Zwar wird die finale Analyse des Gesamtüberlebens (OS) erst für 2013 erwartet, eine retrospektive Auswertung ergab allerdings bereits eine signifikante OS-Verbesserung in der Hochrisikogruppe der Patientinnen mit großen Residualtumoren (36,6 vs. 28,8 Monate; $p = 0,002$).

In den Studien war die Verabreichung von Bevacizumab auch in Kombination mit den verwendeten Chemotherapien sowie unter Langzeitgabe mit dem gewohnten Sicherheitsprofil assoziiert (Hypertonie, Proteinurie, Blutungen). Die bekannten Nebenwirkungen konnten gut beherrscht werden. Es wurden keine gesteigerten Inzidenzen von Perforationen oder Fisteln im Gastrointestinaltrakt verzeichnet.

Daten aus dem relapsierten Setting: Ein umfangreiches Studienprogramm prüft derzeit die Effektivität und Sicherheit von Bevacizumab in anderen Settings. Bereits vorgestellt wurden die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie OCEANS, an der 484 Patientinnen mit einem platin-sensitivem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms, Peritonealkarzinoms oder Tubenkarzinoms teilnahmen.³ Die Therapie erfolgte entweder nur mit Carboplatin plus Gemcitabin oder zusätzlich mit Bevacizumab 15 mg/kg alle drei Wochen gefolgt von einer Bevacizumab-Erhaltungstherapie in derselben Dosierung. Durch die Kombination wurden signifikante Benefits im Bereich von PFS (12,4 vs. 8,4 Monate; $p < 0,0001$) und Ansprechen (78,5 % vs. 57,4 %; $p < 0,0001$) erzielt. Bei OCEANS handelt es sich um die erste Phase-III-Studie, die klinische Vorteile durch eine antiangiogene Therapie in der rezidierten Situation demonstrieren konnte.

Wer ist die ideale Patientin?

Wie das Expertenpanel festhielt, soll Patientinnen in den Stadien IIIb bis IV entsprechend der Zulassung eine Therapie mit Bevacizumab angeboten werden. In dieser Gruppe hat die Kombination

mit dem VEGF-Hemmer eindeutig einen wichtigen Fortschritt in der Therapie des Ovarialkarzinoms mit sich gebracht. Das Fehlen eines Residualtumors darf kein Kriterium für eine Nicht-Verabreichung sein.

Eine gewisse Selektion bezüglich der Verordnung ergibt sich in der Praxis daraus, dass die Behandlung nur dann erfolgen kann, wenn auch eine Gabe von Paclitaxel und Carboplatin toleriert wird („chemofitte“ Patientin). Denkbar ist aber auch ein Einsatz in früheren Stadien bei erhöhtem Risiko entsprechend der ICON7-Definition; inwieweit sich in diesem Kollektiv ein klinisch relevanter Nutzen erzielen lässt, kann derzeit aufgrund des Datenmangels (geringe Patientenzahlen in den klinischen Studien) nicht beurteilt werden. Die Subgruppenanalyse der ICON7-Studie, die eine signifikante OS-Verlängerung bei Frauen mit hoher Tumorlast erbracht hat, soll nicht dahingehend interpretiert werden, dass nur Hochrisikopatientinnen von der Zugabe von Bevacizumab profitieren. Aus statistischer Sicht wird der Benefit in dieser Gruppe aufgrund der höheren Ereigniswahrscheinlichkeit lediglich früher evident..

Eine Frage der Dosis: 7,5 vs. 15 mg/kg

Die in GOG-0218 und ICON7 verwendeten unterschiedlichen Bevacizumab-Dosen gaben Anlass zu umfangreichen Diskussionen hinsichtlich der optimalen Dosierung. Ein direkter Wirksamkeitsvergleich wird durch die voneinander abweichenden Studiendesigns vereitelt. Bis dato fielen beim Ovarialkarzinom keine Unterschiede zwischen der Verabreichung von 7,5 mg/kg und 15 mg/kg (entsprechend der Zulassung) auf, weder im Hinblick auf die Wirksamkeit noch in Bezug auf die Verträglichkeit. Der Wirkmechanismus von Bevacizumab impliziert allerdings eine verbesserte Effektivität der höheren Dosis. Größere Tumoren erfordern vermutlich die Applikation höherer Antikörper-Mengen, auch könnte damit einer Resistenzbildung möglicherweise besser entgegengewirkt werden als mit geringeren Dosen.

Wie sich gezeigt hat, spielt im Bereich der Toxizitäten nur die Entstehung einer Hypertonie eine maßgebliche Rolle. Diese Nebenwirkung wird in der klinischen Praxis mittlerweile mit großer Routine gehandhabt. Unter Bevacizumab 15 mg/kg steigen die Hypertonieraten im Vergleich zur halben Dosis nicht an. Insgesamt sprechen mehr Argumente für die höhere Dosis als gegen diese.

Wie lang behandeln?

Die in der Zulassung vorgesehene Therapiedauer mit Bevacizumab über 15 Monate wurde auch vom Panel empfohlen. Als wünschenswert bezeichneten die Experten bei gegebener Verträglichkeit längere Behandlungszeiten bis zur Progression oder sogar darüber hi-



In Zusammenschau der vorliegenden Evidenz ist vor allem in der Firstline Therapie Bevacizumab, aufgrund des günstigen Nutzen/Risiko-Profiles, in die Behandlungskaskade einzuschließen. Hinsichtlich der Rezidivtherapie sind wir auf die weiteren Studienergebnisse gespannt.

OA Dr. Horst Koch

Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, LKH Salzburg



„Die Reduktion der Bevacizumab-Dosis aufgrund der Entwicklung einer signifikanten Hypertonie verändert die Häufigkeit dieser Nebenwirkung unserer Erfahrung nach in keiner Weise.“

Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru

Klinische Abteilung für Gynäkologie, Medizinische Universität Graz



„Der Preis spielt auch in der Entscheidungsfindung eine Rolle.“

Univ.-Prof. Dr. Paul Sevelda

Abteilung für Gynäkologie & Geburtshilfe, KH Hietzing, Wien



„Die Annahme, dass Bevacizumab in erster Linie bei größeren Tumoren wirksam wird, lässt sich aus der Statistik nicht ablesen. Eine so effektive Substanz sollte auch in den niedrigeren Stadien wirken.“

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth

Department Frauenheilkunde, Klinische Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Medizinische Universität Innsbruck

naus, da aufgrund der Wirkweise bei kontinuierlicher Verabreichung mit einem prolongierten Benefit gerechnet werden kann. In den Studien wurde nach dem Absetzen ein Verlust des Überlebensvorteils dokumentiert. Auch zeigen Patientinnen in der Rezidivsituation gemäß den OCEANS-Daten einen deutlichen Benefit durch die Zugabe von Bevacizumab, auf jeden Fall bei Vorliegen eines platin sensitiven Tumors. Das Potenzial der Substanz als Kombinationspartner im Rezidiv-Setting wurde von den Experten als hoch eingeschätzt. Für eine Neupositionierung von Bevacizumab im Zusammenhang mit der Behandlungsdauer sowie im Hinblick auf verschiedene Protokolle mit unterschiedlichen Chemotherapie-Partnern müssen erst noch die Ergebnisse der laufenden Studien abgewartet werden. Unbestritten ist jedoch der Stellenwert des VEGF-Hemmers als Referenzsubstanz im Therapiekonzept des Ovarialkarzinoms: Neue Therapien werden sich zweifelsohne an Bevacizumab messen müssen.

¹ Burger R.A. et al., New Engl J Med 2011; 365:2473-2483

² Perren T. et al., New Engl J Med 2011; 365:2484-2496

³ Aghajanian C. et al., J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl.; Abstr-LBA5007)

Bevacizumab beim Ovarialkarzinom: im Laufen befindliche Studien

Frontline

GOG-252 und GOG-262 evaluieren Bevacizumab bei unbehandelten Patientinnen mit dem Ziel einer PFS-Verlängerung. In der dreiarmligen GOG-252-Studie erhalten 1.270 Frauen im Stadium II–IV zusätzlich zu Bevacizumab 15 mg/kg alle drei Wochen über sechs Zyklen entweder intravenöses Paclitaxel plus Carboplatin oder intravenöses Paclitaxel plus intraperitoneales Carboplatin oder eine gänzlich intraperitoneale Chemotherapie nach einer intravenösen Paclitaxel-Phase. Im Anschluss wird Bevacizumab 15 mg/kg alle drei Wochen über 16 Zyklen verabreicht. 367 Zentren in den USA beteiligen sich an der Studie, die Ende 2013 abgeschlossen sein wird.

Bis Ende 2014 anberaumt ist die an 436 US-Zentren laufende Studie GOG-262, die im Stadium III (suboptimale Resektion) bzw. IV wöchentliches Paclitaxel plus dreiwöchentliches Carboplatin mit dreiwöchentlichem Paclitaxel und Carboplatin, jeweils kombiniert mit optionalem Bevacizumab, vergleicht. Nach den sechs Chemotherapiezyklen sieht das Studiendesign optionales Bevacizumab 15 mg/kg alle drei Wochen bis zur Progression vor. Bisher wurde rund die Hälfte von 625 Teilnehmerinnen rekrutiert.

Einarmige Untersuchungen: Patientinnen aller Stadien gehen in die globale ROSiA-Studie (200–250 Zentren in 40 Ländern) ein, in der eine Therapie aus 4 bis 8 Zyklen Carboplatin plus Paclitaxel zusammen mit Bevacizumab 15 mg/kg alle drei Wochen gefolgt von Bevacizumab 15 mg/kg alle drei Wochen über bis zu 36 Zyklen zur Anwendung kommt. Die Sicherheit gilt als primärer Endpunkt. Aktuell ist ein Drittel der 1.000 geplanten Patientinnen eingeschlossen; die Rekrutierung läuft bis Ende 2012, die komplette Studie bis April 2014.

In der bereits abgeschlossenen Untersuchung OCTAVIA wurden 189 Patientinnen mit Peritonealkarzinom, Tubenkarzinom oder Ovarialkarzinom im Stadium I–IV an 55 Zentren in neun Ländern mit Bevacizumab 7,5 mg/kg dreiwöchentlich in Kombination mit Paclitaxel plus Carboplatin behandelt. Nach der Gabe von 6–8 Zyklen kam Bevacizumab 7,5 mg/kg alle drei Wochen ein Jahr lang

als Erhaltungstherapie zum Einsatz. Der primäre Endpunkt ist das PFS. Die Sicherheitsdaten wurden bereits am ESMO-Kongress 2011 vorgestellt.

Fortgeschrittene Erkrankung

Im Rahmen von GOG-213 erhalten Frauen mit platinsensitivem Ovarialkarzinom-Rezidiv entweder Carboplatin plus Paclitaxel alleine oder zusätzlich Bevacizumab 15 mg/kg alle drei Wochen. Im Anschluss kommt im Kombinationsarm bis zur Progression eine Erhaltungstherapie mit dem Antikörper in derselben Dosis zur Anwendung. Patientinnen, die Kandidatinnen für eine chirurgische Intervention sind, werden davor randomisiert einer Operation bzw. Nicht-Operation zugeteilt. Als koprimary Endpunkt gilt das OS unter der sekundären Zytoreduktion sowie unter Bevacizumab. An 251 Zentren in den USA, Korea und Japan wurden bis Herbst 2011 654 Patientinnen rekrutiert. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird für Ende 2012 oder Anfang 2013 erwartet.

An AURELIA nehmen Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom, Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom teil. Die Therapie erfolgt randomisiert entweder mit Bevacizumab 10 mg/kg alle zwei Wochen bzw. 15 mg/kg alle drei Wochen plus Chemotherapie oder nur mittels Chemotherapie (wöchentliches Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertes liposomales Doxorubicin) bis zur Progression. Das Ziel ist eine Verlängerung des PFS. Auch die Rekrutierung dieser Studie wurde 2011 abgeschlossen; an 125 Zentren in 14 Ländern gingen 361 Patientinnen in die Untersuchung ein. Das Projekt läuft noch bis September 2013.

Bis März 2017 ist die vierarmige mEOC-Studie anberaumt, in deren Rahmen Patientinnen mit metastasiertem epithelalem Ovarialkarzinom randomisiert eines von zwei Chemotherapieschemen (Oxaliplatin plus Capecitabin oder Carboplatin plus Paclitaxel) erhalten. In zwei Armen wird nur die Chemotherapie verabreicht, in den beiden anderen jeweils zusätzlich Bevacizumab 15 mg/kg alle drei Wochen. Als primärer Endpunkt wurde das OS definiert. Laut Planung sollen 26–29 Zentren in neun Ländern teilnehmen; die Rekrutierung hat erst begonnen.

FKI folgen