

## Bevacizumab in der Primärtherapie des fortgeschrittenen 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 und zu der Europäischen Zulassung*

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

Seit Präsentation der positiven Ergebnisse zweier grosser Phase III Studien zum Einsatz von Bevacizumab in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms wird die Diskussion zur Änderung des Therapiestandards beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom geführt. Die GOG-218 Studie der amerikanischen Gynecologic Oncology Group (GOG) und die europäische ICON 7 Studie (AGO-OVAR 11) sind im Dezember 2011 als Vollpublikation im New England Journal of Medicine erschienen.

In der plazebokontrollierten GOG-218 Studie konnte ein Vorteil für die Kombination Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + 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/m<sup>2</sup> gezeigt werden<sup>1</sup>. 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 Gesamtüberlebensdaten sind wegen der kurzen Nachbeobachtungsdauer noch nicht aussagekräftig. Im Erhaltungstherapie-Arm war die Rate an Hypertonie Grad  $\geq 2$  signifikant höher als im Standard-Arm (23% vs. 7%). Bei den übrigen Parametern zeigten sich nur marginal höhere Toxizitätsraten. Die Analyse der Lebensqualität zeigte, dass die antiangiogenetische Therapie während der Chemotherapiephase eine geringe, aber signifikante Verschlechterung der Lebensqualität hervorrief, diese in der anschließenden Erhaltungstherapie jedoch gleich war.

Die Studie GOG-218 bestätigt somit als erste kontrollierte Phase III Studie die klinische Wirksamkeit der Antiangiogenese beim primären Ovarialkarzinom<sup>2-4</sup>, wie sie bereits aufgrund präklinischer und früherer klinischer Untersuchungen postuliert wurde<sup>5,6</sup>.

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<sup>7</sup> eingeschlossen hat.

In der AGO-OVAR 11/ICON 7 Studie wurde die geringere Dosis von 7.5 mg/kg Bevacizumab parallel zur Chemotherapie mit Carboplatin AUC 5 oder 6 / Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> und als Erhaltungstherapie für 12 Zyklen über insgesamt 12 Monate eingesetzt<sup>8</sup>. In diese Studie wurden auch Patientinnen mit optimalem Operationsergebnis (makroskopisch tumorfrei) und 10% Patientinnen mit "high risk" frühem Ovarialkarzinom eingeschlossen. Auch hier konnte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im experimentellen Arm (19.8 Monate) im Vergleich zum Standardarm (17.4 Monate) beobachtet werden mit einer Hazard-Ratio von 0.87 (95% CI 0.77-0.99). Im Bevacizumab Arm war die Rate an Hypertonie Grad  $\geq 2$  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.

Während die Überlebensdaten wegen der kurzen Nachbeobachtungsdauer auch in dieser Studie noch nicht aussagekräftig sind, wurde eine durch die Zulassungsbehörden geforderte Interim-Analyse des Gesamtüberlebens der sog. „Hochrisikopatientinnen“ mit Stadium FIGO III und Tumorrest > 1cm

sowie FIGO IV durchgeführt. In dieser großen Subgruppe von 465 Patientinnen zeigte sich eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens von 28.8 auf 36.6 Monate (HR 0.64, 95% CI 0.48-0.85). Die Lebensqualitätsanalyse zeigte auch für diese Studie eine geringe, aber signifikante Verschlechterung der Lebensqualität am Ende der Erhaltungstherapie.

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, in einer relevanten Subgruppe finden sich auch schon Anzeichen für eine Lebensverlängerung; d.h. das Prinzip der Antiangiogenese ist beim Ovarialkarzinom effektiv. Die Daten zeigen aber auch, dass noch einige Fragen zu beantworten sind, um das optimale Regime für den Klinikalltag zu entwickeln. Diese beziehen sich sowohl auf Dosierung und Therapiedauer, als auch auf die Selektion der geeignetsten Patientinnen. Warum ist der beobachtete Effekt (HR 0.87) in der AGO-OVAR 11/ICON 7 Studie numerisch kleiner als bei der GOG-218 Studie (HR 0.72)? 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. Um diese Hypothese weiter zu evaluieren wurde von der AGO Studiengruppe ein Phase III Studie zur verlängerten Erhaltungstherapie mit Bevacizumab initiiert (AGO-OVAR 17). Ebenso unklar ist die optimale Bevacizumab-Dosierung (7.5 mg/kg oder 15 mg/kg). Offen bleibt auch die Frage, ob insbesondere Patientinnen mit postoperativem Tumorrest, d.h. manifestem Tumor durch die Angiogenesehemmung profitieren. Während die Subgruppenanalyse der ICON7/AGO-OVAR 11 Studie dies nahelegt, widerspricht diese Hypothese der bisherigen Erfahrung, dass der Einfluss tumorbiologischer Faktoren in Abwesenheit von Resttumor am größten ist<sup>6,7</sup>. Allerdings ist die Nachbeobachtungszeit bislang auch noch zu kurz, um Aussagen über das Kollektiv mit besserer Prognose, d.h. Patientinnen ohne Tumorrest, machen zu können. Weitere offene Fragen beziehen sich auf die Nachsorge unter Bevacizumab-Erhaltungstherapie. Hierbei ist noch unklar, wie der Wechsel von Nachsorge zu Langzeit-Therapiemonitoring gestaltet werden soll. Die in den Zulassungsstudien eingesetzten seriellen CT Untersuchungen sind für die Klinikroutine nicht geeignet. Offen ist auch die Frage der Validität von Tumormarkeruntersuchungen beim Monitoring antiangiogenetischer Therapie. Nicht zuletzt erscheint auch die Frage der Therapie bei Rezidiv unter oder nach Bevacizumab-Erhaltungstherapie zum jetzigen Zeitpunkt ungeklärt.

Fasst man die derzeit zur Verfügung stehenden Daten zusammen, so zeigen erstmals nach 15 Jahren wieder zwei Studien in der First-Line Therapie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. Auf Basis der vorliegenden Daten wurde im Dezember 2011 in Deutschland die Zulassung von Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel und als Erhaltungstherapie für insgesamt 15 Monate in der Dosierung 15 mg/kg bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in den FIGO Stadien IIIB, IIIC und IV erteilt. Damit steht diese Therapie den geeigneten Patientinnen zur Verfügung. Die Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit Begleiterkrankungen, die bei einer Bevacizumab Kombinationstherapie zu beachten sind, müssen bei der Auswahl der Patientinnen geprüft werden. Zu präferieren ist eine Therapie im Rahmen der prospektiv randomisierten Studie AGO-OVAR 17, da längst nicht alle Fragen beantwortet sind. Hierzu zählt neben den oben genannten auch die Frage nach Langzeit-Daten. Die Steigerung des progressionsfreien Überlebens ist an sich zwar schon ein Fortschritt, wünschenswerter wäre aber noch eine Übersetzung dieses ersten Erfolgs in ein längeres Gesamtüberleben. Diese Daten liegen noch nicht vor, sind aber zu fordern um eine vollständige Bewertung des Einsatzes von Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms vorzunehmen.

## Literatur:

1. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2473-83, 2011
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2484-96, 2011