

## Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

**Hochrisikopatientinnen erreichen Überlebensvorteil durch Bevacizumab in der Frontlinetherapie**

Die Antiangiogenese ist ein vielversprechender Wirkansatz beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Die Phase-III-Studie ICON7 erreichte den primären Endpunkt, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS), mit der zusätzlichen Gabe von Bevacizumab zur Kombination Carboplatin/Paclitaxel in der Frontlinetherapie. Auf der diesjährigen ESMO-Jahrestagung präsentierte Prof. Amit Oza, Kanada, erstmals die finalen Daten zum Gesamtüberleben (OS) der ICON7-Studie.

Die randomisierte Phase-III-Studie ICON7 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei Patientinnen mit histologisch bestätigtem epitheliale Ovarial-, Peritoneal- oder Tubenkarzinom nach operativem Debulking. Zwischen Dezember 2006 und Februar 2009 wurden 1528 Patientinnen randomisiert mit Carboplatin AUC5-6 plus Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> für sechs Zyklen oder mit zusätzlich Bevacizumab 7,5 mg/kg, q3w und nachfolgender Erhaltungstherapie über insgesamt 12 Monate behandelt (s. *Abbildung 1*). Je Studienarm wurden 764 Patientinnen eingeschlossen.

**Progressionsfreies Überleben signifikant verlängert**

Der primäre Endpunkt der ICON7-Studie war eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nach RECIST-Kriterien. Die ersten Ergebnisse wurden 2010 auf dem Jahrestreffen der European Society for Medical Oncology (ESMO) präsentiert (1). Mit einem medianen PFS von 19,0 Monaten (Bevacizumab-Arm) versus 17,3 Monaten (Chemotherapie-Arm) (HR = 0,81; p = 0,0041) war der Bevacizumab-Arm signifikant überlegen, der primäre Studienendpunkt wurde damit erreicht. Patientinnen mit hohem Progressionsrisiko (FIGO-Stadium III suboptimal reseziert (R > 1 cm) oder FIGO-Stadium IV hatten mit einem PFS-Vorteil von 5,4 Monaten (15,9 versus 10,5 Monate) einen noch höheren Benefit (HR = 0,68; p < 0,001) (1).

Auf der diesjährigen ECCO-ESMO-ESTRO-Jahrestagung (European Cancer Congress 2013) wurden zum ersten Mal die finalen Gesamtüberlebensdaten der ICON7-Studie präsentiert. Das Gesamtüberleben (OS) der ITT-Population betrug im experimentellen Arm median 58,0 versus 58,6 Monate im Kontrollarm (HR = 0,99; p = 0,85) (Restricted mean 45,5 vs. 44,6 Monate) (2).

**Signifikanter Überlebensvorteil für Hochrisikopatientinnen**

Bereits in früheren Auswertungen der ICON7-Studie hat sich abgezeichnet, dass die Gruppe der Hochrisikopatientinnen signifikant von der zusätzlichen Bevacizumab-Gabe profitiert. Daher wurde die Hochrisikogruppe für die aktuelle Auswertung neu definiert und mit Patientinnen im FIGO-Stadium III und IV, welche nicht operiert wurden (n = 11, resp. n = 19), ergänzt:

**FIGO-Stadium III**

- ▲ Nicht operiert (n = 11)
- ▲ Suboptimal operiert (> 1 cm, n = 290).

**FIGO-Stadium IV**

- ▲ Nicht operiert (n = 19)
- ▲ Suboptimal operiert (> 1 cm, n = 98)
- ▲ Optimal operiert (0 cm, n = 43 und > 0 cm bis ≤ 1 cm, n = 39).

**Studie AURELIA - finale Daten zum Gesamtüberleben (3)**

Die AURELIA-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Bevacizumab bei Ovarialkarzinompatientinnen mit platinresistentem Rezidiv\*. 361 Patientinnen, die bereits eine oder zwei Antitumorthera-pien erhalten hatten, erhielten randomisiert eine Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Paclitaxel oder Topotecan oder PLD) ± Bevacizumab. Nach Tumorprogress konnten Patientinnen des reinen Chemotherapiearms eine Bevacizumab-Monotherapie erhalten; zum anderen konnten Patientinnen im Bevacizumab-Arm nach Erachten des therapierenden Arztes mit einer Therapie ohne Bevacizumab behandelt werden. Die Studie erreichte mit median 6,7 Monaten im experimentellen Arm versus 3,4 Monate im Chemotherapie-Arm den primären Endpunkt: eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) (HR = 0,48; p < 0,001).

Das Gesamtüberleben (OS) wurde durch die zusätzliche Bevacizumab-Gabe numerisch, aber nicht signifikant, von 13,3 auf 16,6 Monate verlängert (HR = 0,85; p = 0,174). Witteveen deutete darauf hin, dass die AURELIA-Studie nicht auf den Nachweis eines signifikanten OS-Unterschieds gepowert war und dass der Nachweis bei geplantem Crossover und nicht definierten weiteren Therapielinien schwer zu erbringen sei. In Subgruppenanalysen zeigten die 60 Patientinnen, die Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel\* erhielten, ein medianes Überleben von 22,4 Monaten (versus 13,2 Monate in der Gruppe unter der alleinigen Chemotherapie; n = 55) (HR = 0,65).

**Fazit**

Die AURELIA-Studie erreichte ihren primären Endpunkt, die signifikante Verlängerung des PFS. Eine signifikante Verlängerung des OS wurde - wie erwartet - in dieser nicht auf OS gepowerten Studie nicht erreicht. Exploratorische Subgruppenanalysen weisen darauf hin, dass generell ein konsistenter Effekt auf das OS besteht, der in der Subgruppe mit wöchentlichem Paclitaxel besonders ausgeprägt war.

\* In der Schweiz ist Bevacizumab in einer Dosierung von 7,5mg/kg Körpergewicht einmal alle drei Wochen zur Frontlinetherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO-Stadium III und IV, bei denen der Tumor nicht vollständig reseziert werden konnte, zugelassen. Ausserdem hat Bevacizumab in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle drei Wochen die Zulassung zur Behandlung von Patientinnen mit rezidivierendem platin sensitivem Ovarialkarzinom. Bevacizumab ist in der Behandlung des platinresistenten Ovarialkarzinoms nicht zugelassen.

Insgesamt gehörten nach modifizierter Definition 502 Patientinnen dem Hochrisikokollektiv an. Das mediane PFS dieser Patientinnengruppe betrug nach neuester Analyse 16,0 Monate im experimentellen Arm versus 10,5 Monate im Kontrollarm. Dieser Unterschied war signifikant (HR = 0,73; p = 0,001), was sich mit einem Zugewinn von median 9,4 Monaten in einen ebenfalls signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben übersetzte (39,7 vs. 30,3 Monate; HR = 0,78; p = 0,03) (RMST-Benefit: 4,8 Monate) (s. Abbildung 2). Dieser Überlebensunterschied in der Gruppe der Hochrisikopatientinnen sei von klinischer Relevanz, betonte Oza (2).

**Fazit**

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens in der ICON7-Studie zeigte für die ITT-Population keine klinisch relevante Differenz zwischen den Studienarmen. Für die Hochrisikogruppe, das heisst Patientinnen mit suboptimal resezierten Tumoren im Stadium III, Tumoren im Stadium IV und nicht operierten Tumoren, wurde durch Zugabe von Bevacizumab zur Kombination Paclitaxel/Carboplatin eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 9,4 Monate erreicht. Das Risiko, an der Erkrankung zu versterben, wurde im Hochrisikokollektiv durch Bevacizumab-Gabe um 22% reduziert. Dieser Unterschied im Gesamtüberleben ist von klinischer Bedeutung. ▲

Ine Schmale

Referenzen:

1. Perren T et al.: A phase III trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484–96.
2. Oza AM et al.: ICON7: Final overall survival results in the GCIg phase III randomized trial of Bevacizumab in woman with newly diagnosed ovarian cancer. *European Cancer Congress 2013, Presidential Session II, Abstract #LBA 6 and oral presentation.*
3. Witteveen P et al.: Final overall survival results from AURELIA, an open-label randomized phase III trial of chemotherapy with or without Bevacizumab for platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *European Cancer Congress 2013, Presidential Session II, Abstract #LBA5 and oral presentation.*

**Interessenkonflikte:**  
Die Berichterstattung wurde von Roche Pharma (Schweiz) AG finanziell unterstützt.

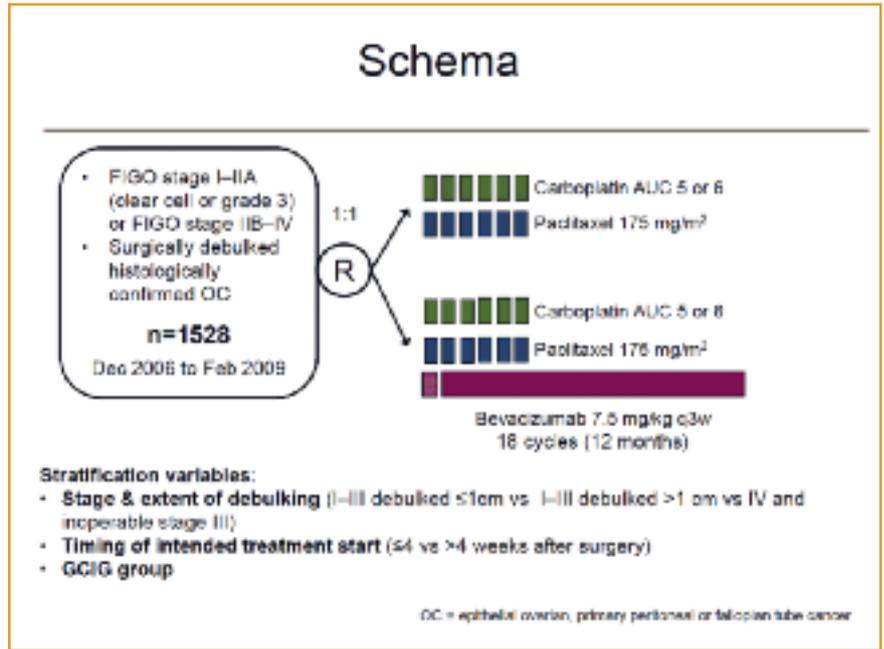


Abbildung 1: Studiendesign der ICON7-Studie (2)

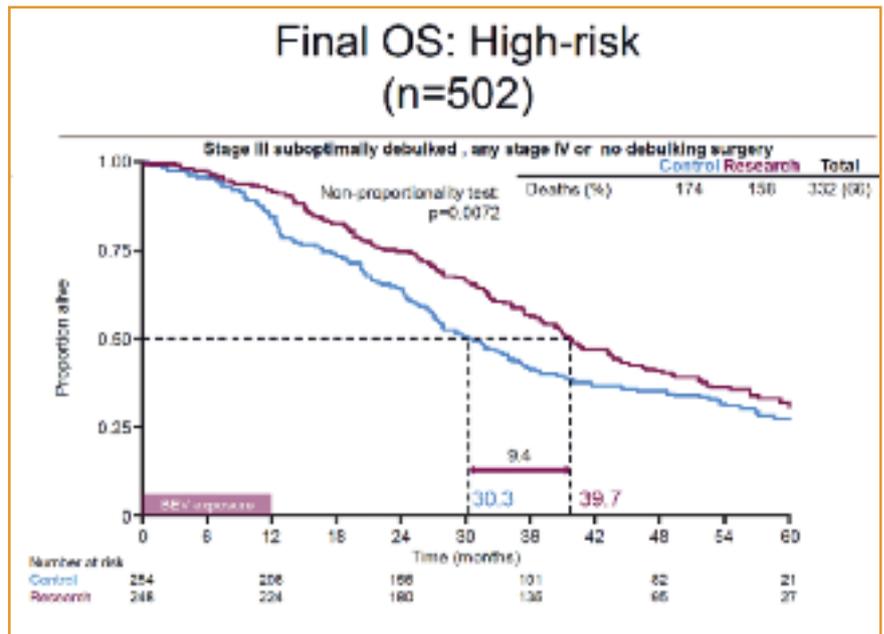


Abbildung 2: Gesamtüberleben (OS) – finale Analyse – in der Hochrisikogruppe (2)