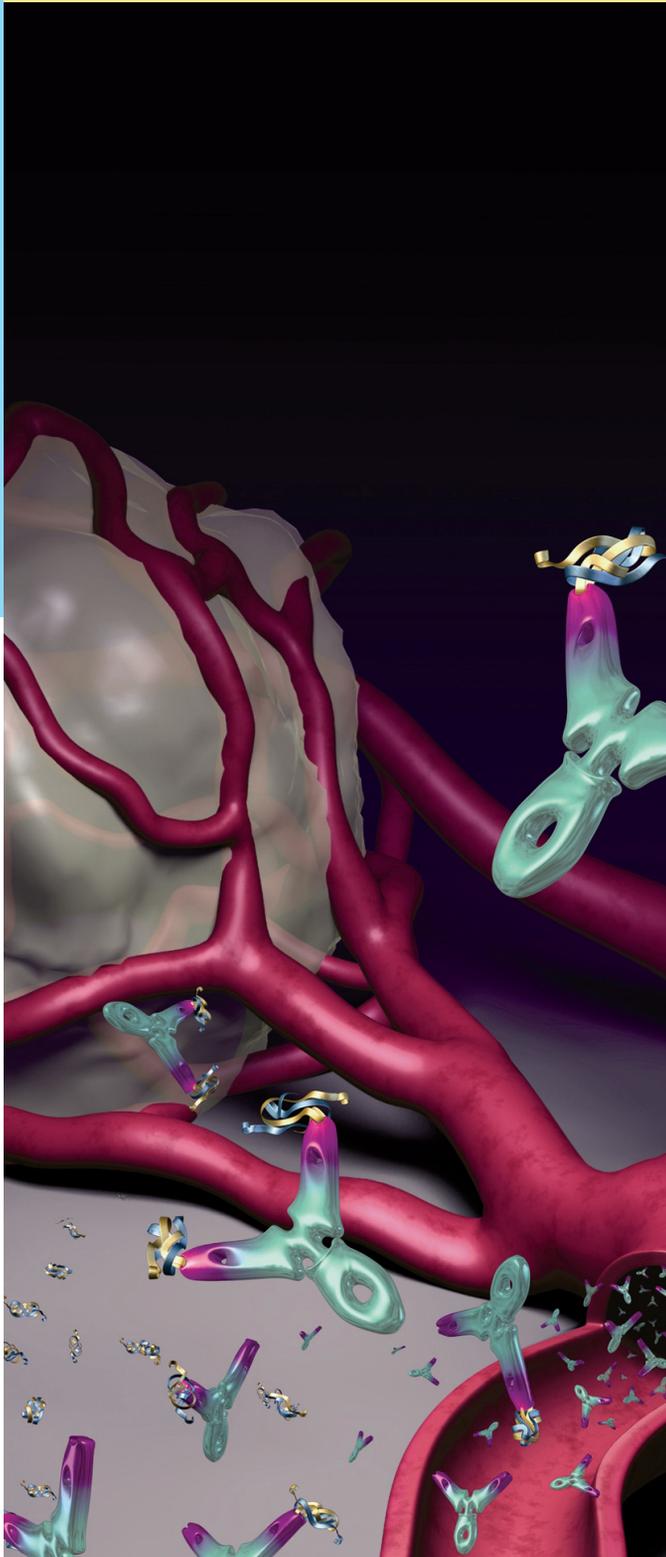


Thieme

Drug Report

13/2009



Bevacizumab

- ▶ **Therapeutischer Stellenwert in der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)**

Mit freundlicher
Unterstützung der
Roche Pharma AG



Thieme

Thieme Drug Report

Heft 13, 3. Jahrgang, Februar 2009
ISSN 1865-2875

Dieser Thieme Drug Report ist den Zeitschriften Pneumologie und TumorDiagnostik & Therapie beigelegt.

Diese Ausgabe des Thieme Drug Report entstand mit freundlicher Unterstützung von Roche Pharma AG, Grenzach.

Herausgeber und Autor dieser Ausgabe

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Reck
Krankenhaus Großhansdorf
Wöhrendamm 80
22927 Großhansdorf
E-Mail: dr.martin.reck@web.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout

Andrea Schaak

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11/89 31-0, Fax 07 11/89 31-2 98
Internet-Adresse: <http://www.thieme.de>

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne

Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme der Zeitschrift in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem *Wissenstand bei Fertigstellung* der Zeitschrift entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. *Jeder Benutzer ist angehalten*, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. *Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers*. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Printed in Germany

Vereinigte Verlagsanstalten GmbH
Niederlassung Wesel Kommunikation
Dr.-Rudolf-Eberle-Str. 15
76534 Baden-Baden

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York 2009

Thieme

Drug Report

Editorial

Inhalt

13/2009

Die Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zeichnet sich zur Zeit durch eine besonders dynamische Entwicklung aus. Neben anderen zielgerichteten Therapieansätzen ist hierbei vor allem die antiangiogene Therapie von großer Bedeutung. Klinisch liegen mittlerweile die meisten Daten für den auch in anderen Tumorentitäten zugelassenen Angiogenese-Hemmer Bevacizumab (Avastin®) in der First-Line-Therapie des inoperablen fortgeschrittenen, metastasierten oder rezidierten Nicht-Plattenepithel-NSCLCs vor.

Mehr als zehn Jahre nach Einführung von Zytostatika der dritten Generation, wie Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin und Vinorelbin, und der dadurch möglichen Verlängerung der Überlebenszeit auf acht bis zehn Monate konnte durch den Einsatz des monoklonalen Anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Antikörpers eine weitere Verbesserung der Wirksamkeit der First-Line-Therapie erreicht werden. Die Kombination von Bevacizumab mit einer platinhaltigen Chemotherapie führte in zwei großen Phase-III-Studien konsistent sowohl zu einer Verbesserung der Ansprechrate als auch der progressionsfreien Überlebenszeit. In der US-amerikanischen ECOG-Studie 4599 wurde zudem eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen. Bemerkenswert in beiden Phase-III-Studien waren mediane Überlebenszeiten von mehr als zwölf Monaten, die beim fortgeschrittenen NSCLC zuvor nicht beobachtet worden waren.

Bei allen Therapieerfolgen stellen sich allerdings auch zahlreiche Fragen, beispielsweise nach der Sicherheit des Angiogenese-Hemmers in der breiten Anwendung, dem Einsatz bei älteren bzw. komorbiden Patienten oder solchen mit antikoagulativer Begleitmedikation sowie nach Serum-/Gewebemarkern, mit denen die von der Therapie besonders profitierenden Patienten identifiziert werden können. Ausschlaggebend für den therapeutischen Stellenwert und den Einsatz von Bevacizumab in der täglichen Praxis sind zudem neue Studiendaten zu anderen First-Line-Schemata unter Einbeziehung von Biologicals.

Neben den Ergebnissen bereits abgeschlossener Studien sind in diesem Drug Report daher auch die Interimsdaten laufender Studien sowie ein Ausblick auf die in Deutschland zur Zeit rekrutierenden Studien zu Bevacizumab dargestellt.



Priv.-Doz. Dr. med. Martin Reck

Therapeutischer Stellenwert des Angiogenese-Hemmers in der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

- 4 Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC
- 4 Angiogenese-Hemmung mit Bevacizumab
 - Zulassungsrelevante Phase-III-Studien
 - ECOG-Studie 4599
 - Aktuelle Subgruppenanalyse zur Tumorhistologie
 - AVAIL-Studie mit finaler Auswertung
- 7 Sicherheit von Bevacizumab in der breiten Anwendung
- 8 Diskussion
- 9 Ausblick und Fazit
- 11 Literatur

Bevacizumab

Therapeutischer Stellenwert des Angiogenese-Hemmers in der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

Martin Reck

Onkologischer Schwerpunkt Krankenhaus Großhansdorf

Der Drug Report gibt einen aktuellen Überblick über die klinische Datenlage zu Bevacizumab, diskutiert den therapeutischen Stellenwert des antiangiogenen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Inhibitors in der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms und stellt einige der zur Zeit laufenden Studien vor.

Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC

Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) wird wegen seiner unspezifischen Symptomatik und fehlender Screening-Möglichkeiten bei zirka 60 % der Patienten erst in einem fortgeschrittenen, inoperablen Stadium diagnostiziert und kann daher bei der Mehrzahl der Betroffenen nur palliativ behandelt werden. State of the art bei Patienten mit gutem Performance-Status im Tumorstadium IIIB mit Pleuraerguss oder IV war bis vor einigen Jahren eine Chemotherapie mit platinhaltigen Zweierkombinationen oder platinfreien Doubletten mit Zytostatika der dritten Generation, wie Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin und Vinorelbin.

Nach den Ergebnissen einer 1995 publizierten Metaanalyse, in der die Daten von 52 randomisierten klinischen Studien ausgewertet wurden, führen cisplatinhaltige Schemata beim fortgeschrittenen NSCLC zu einer zwar nur moderaten, aber statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (1). Durch eine im Oktober 2008 veröffentlichte Metaanalyse wurde dieser Effekt für neuere Substanzen und Therapieschemata bestätigt (2). In die Auswertung der NSCLC Meta-Analysis Collaborative Group gingen 16 randomisierte klinische Studien mit 2714 Patienten ein, von denen 1315 in der palliativen Situation eine optimale Supportivtherapie (BSC) erhalten hatten und 1399 zusätzlich mit verschiedenen Zytostatika behan-

delt worden waren. Verglichen mit alleiniger BSC, verbesserte die zusätzliche Chemotherapie die Überlebenswahrscheinlichkeit um 23 % (Hazard Ratio 0,77; 95-KI 0,71–0,83; $p \leq 0,0001$) und steigerte das 1-Jahresüberleben von 20 % auf 29 %.

Durch Zugabe eines weiteren konventionellen Zytostatikums oder Intensivierung der Chemotherapie kann nach den bisher vorliegenden Daten die Prognose beim fortgeschrittenen NSCLC nicht wesentlich verbessert werden, während das Risiko unerwünschter Ereignisse zunimmt. Mit den bisher berichteten Überlebenszeiten von im Mittel acht bis zehn Monaten scheint bei der Chemotherapie somit ein therapeutisches Plateau erreicht zu sein.

Fazit für die Praxis

Der Nutzen einer platinbasierten Chemotherapie in der palliativen Situation ist u. a. durch große Metaanalysen belegt. Die mit herkömmlichen Zytostatika erzielbaren Überlebenszeiten von median acht bis zehn Monaten sind allerdings besonders im Vergleich zu den bei vielen anderen soliden Tumoren heute erreichbaren Therapieergebnissen ausgesprochen unbefriedigend.

Angiogenese-Hemmung mit Bevacizumab

Eine substanzuelle Verbesserung der Therapieergebnisse ist daher nur durch neuartige Therapieprinzipien zu erwarten. Klinisch am weitesten entwickelt ist die Hemmung der VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-induzierten Tumorangiogenese durch den monoklonalen Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab, der in Kombination mit Chemotherapie inzwischen auch in die

NCCN (National Comprehensive Cancer Network®)-Empfehlungen für die First-Line-Therapie geeigneter Patienten mit nichtsquamosen NSCLC aufgenommen wurde (3).

Der von zahlreichen soliden Tumoren häufig überexprimierte Wachstumsfaktor VEGF fördert die Bildung neuer Blutgefäße und die Vaskularisierung des Tumors. VEGF spielt damit eine wichtige Rolle beim angiogenen Switch, d. h. dem Übergang vom avaskulären, ruhenden Tumor zum proliferierenden Tumor, der über die Ausschüttung proangiogener Faktoren ein eigenes Gefäßnetz mit allerdings unvollständig ausgereiften Blutgefäßen bildet. Damit wird dem Tumor die weitere Proliferation und Metastasierung ermöglicht, während infolge der anormalen Gefäßmorphologie die Gefäßpermeabilität und der intratumorale Druck steigen und dadurch der Transport von Chemotherapeutika in den Tumor behindert wird. Wie bei vielen anderen Tumoren ist eine erhöhte VEGF-Expression auch beim NSCLC mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.

Die gezielte Neutralisierung von freiem VEGF mit Bevacizumab bewirkt eine Rückbildung unreifer Blutgefäße und Normalisierung des Gefäßbetts. Dadurch sinkt der intratumorale Druck und gleichzeitig gegebene Zytostatika können den Tumor in höherer Konzentration erreichen. Neben diesem frühen Effekt, der die Rationale für die kombinierte Gabe von Bevacizumab und Zytostatika bildet, trägt die kontinuierliche Hemmung der Neoangiogenese zur antitumoralen Wirksamkeit von Bevacizumab bei; dieser kontinuierliche Effekt des Angiogenese-Hemmers ist die Grundlage für eine Erhaltungstherapie, bei der Patienten mit Ansprechen (Remission oder Krankheitsstabilisierung) auf Bevacizumab den VEGF-Antikörper anschließend alle drei Wochen als Monotherapie erhalten.

Die Hemmung der VEGF-induzierten Tumorangio-genese mit Bevacizumab wird als Pan-Tumor-Konzept angesehen, da die Wirksamkeit des VEGF-Inhibitors nicht auf eine einzelne Tumorentität begrenzt ist, sondern bei zahlreichen soliden Tumoren belegt ist (Tab. 1).

Zulassungsrelevante Phase-III-Studien

Die Zulassung von Bevacizumab zur First-Line-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC ohne vorwiegende Plattenepithel-Histologie basiert auf den Ergebnissen von zwei großen Phase-III-Studien, in denen der VEGF-Antikörper mit zwei Standard-Chemotherapien kombiniert wurde.

Tab. 1 Wirksamkeit einer First-Line-Therapie mit Bevacizumab in Phase-III-Studien

Tumorentität	Bevacizumab-Kombinationspartner	ausgewerteter Endpunkt	Ref.
Kolorektales Karzinom	5-FU/FS/Irinotecan	Gesamtüberleben verlängert	(4)
NSCLC	Carboplatin/Paclitaxel	Gesamtüberleben verlängert	(5)
NSCLC	Cisplatin/Gemcitabin	PFS verlängert	(6)
Mammakarzinom	Paclitaxel	PFS verdoppelt	(7)
Nierenzellkarzinom	Interferon alfa-2a	PFS verdoppelt	(8)

ECOG-Studie 4599

An der Studie 4599 der US-amerikanischen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) nahmen 878 Chemotherapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-Plattenepithel-NSCLC (Stadium IIIB/IV oder Rezidiv) teil (5). Wichtige Ausschlusskriterien der Phase-III-Studie waren nachgewiesene ZNS-Metastasen, anamnestisch bekannte Blutungsereignisse oder eine therapeutische Antikoagulation sowie unkontrollierte Hypertonie.

Stratifiziert nach u. a. Tumorstadium (IIIB vs. IV/Rezidiv) und Gewichtsverlust (< vs. ≥ 5 %) erfolgte die Randomisierung zur Behandlung mit Bevacizumab (15,0 mg/kg KG i.v.; alle 3 Wochen; bis zum Progress) und bis zu sechs Zyklen Carboplatin (AUC 6 i.v.; q3w)/Paclitaxel (200 mg/m² i.v.; q3w) (n = 434) oder alleiniger Chemotherapie (n = 444). Primärer Studienendpunkt war die Gesamtüberlebenszeit; Ansprechraten und progressionsfreies Überleben wurden als sekundäre Endpunkte analysiert.

Nach einem Follow-up von median 19 Monaten hatten die zusätzlich mit Bevacizumab behandelten Patienten einen Überlebensvorteil von zwei Monaten (12,3 vs. 10,3 Monate) bei einer statistisch signifikanten Abnahme des Sterberisikos um 21 % (Hazard Ratio 0,79; p = 0,003). Nach 12 Monaten lebten im Bevacizumab-Arm 51 % gegenüber 44 % im Kontrollarm; die 2-Jahresüberlebensrate betrug 23 % vs. 15 % bei alleiniger Chemotherapie. Der positive Einfluss des Angiogenese-Hemmers war sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den meisten Subgruppen, d. h. unabhängig vom Krankheitsstadium und Gewichtsverlust sowie zahlreichen weiteren Parametern konsistent nachweisbar. Keinen signifikanten Vorteil hatten dagegen Ältere (≥ 65 Jahre) (HR 0,89; 95 % KI: 0,70–1,14) und Frauen (HR 0,98; 95 % KI: 0,77–1,25).

Die nach RECIST-Kriterien ermittelten objektiven Ansprechraten waren im Bevacizumab-Arm mehr als doppelt so hoch wie im Kontrollarm (35 % vs. 15 %; $p < 0,001$). Das progressionsfreie Überleben belief sich in der Bevacizumab-Gruppe auf median 6,2 Monate gegenüber 4,5 Monaten in der Kontrollgruppe, wobei das Progressionsrisiko statistisch signifikant um 34 % abnahm (HR 0,66; $p < 0,001$).

Aktuelle Subgruppenanalyse zur Tumorhistologie

Basierend auf den Überlebensdaten der ECOG-Studie 4599 wurde die Wirksamkeit des Angiogenese-Hemmers bei Patienten mit unterschiedlicher Tumorhistologie untersucht (9). Patienten mit Adenokarzinom hatten einen Anteil von 68,6 % im Gesamtkollektiv und stellten in beiden Behandlungsarmen die überwiegende Mehrheit dar. Im Bevacizumab-Arm lebten Patienten mit Adenokarzinom ($n=300$) im Mittel 14,2 Monate und damit nicht nur fast vier Monate länger als die allein chemotherapeutisch behandelten Patienten ($n=302$) (median 14,2 vs. 10,3 Monate; HR 0,69) (Abb.1), sondern auch länger als jemals zuvor in einer Phase-III-Studie berichtet.

Fazit für die Praxis

Durch Kombination von Bevacizumab mit Carboplatin/Paclitaxel kann die mediane Überlebenszeit beim fortgeschrittenen Nicht-Plattenepithel NSCLC auf über zwölf Monate verlängert werden. Für Patienten mit Adenokarzinom zeigte eine Subgruppenanalyse der ECOG-Studie 4599 eine mediane Überlebenszeit von 14,2 Monaten.

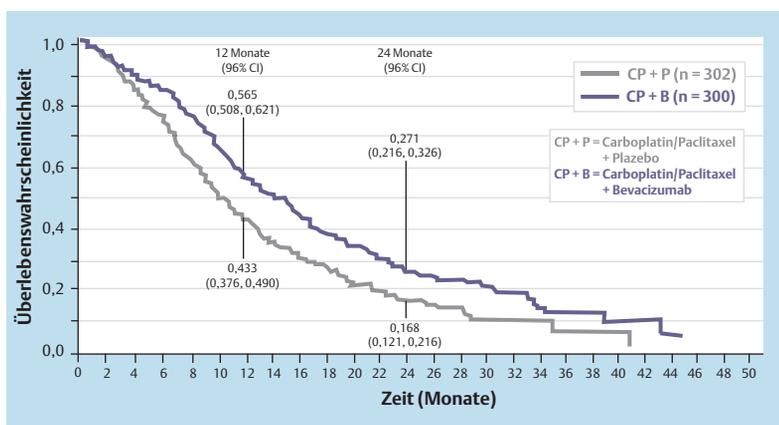


Abb. 1 ECOG-Studie 4599: Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Bevacizumab bei Patienten mit Adenokarzinom (nach 9).

AVAiL-Studie mit finaler Auswertung

Die internationale Studie AVAiL (AVAstin in Lung), an der mehrheitlich Zentren in Europa teilnahmen, untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab in zwei Dosierungen in Kombination mit dem außerhalb der USA häufig eingesetzten Schema Cisplatin/Gemcitabin (CG) (6, 10, 11). An der Phase-III-Studie nahmen 1043 Patienten mit Nicht-Plattenepithel-NSCLC im Stadium IIIB, IV oder Rezidiv teil. Während die Einschluss- und Ausschlusskriterien ähnlich wie in der ECOG-Studie 4599 definiert waren, wurden bei der Stratifizierung neben Region und Tumorstadium (IIIB vs. IV vs. Rezidiv) auch der Allgemeinzustand (ECOG 0 vs. 1) und das Geschlecht berücksichtigt.

Alle Patienten wurden mit bis zu sechs Zyklen Cisplatin (80 mg/m², i.v.; Tag 1)/Gemcitabin (1250 mg/m², i.v.; Tag 1 und 8) behandelt und erhielten jeweils am Tag 1 der 3-wöchigen Zyklen Bevacizumab in niedriger Dosierung (7,5 mg/kg; $n = 345$), hoher Dosierung (15,0 mg/kg; $n = 351$) oder Placebo ($n = 347$). Bei Ansprechen (Remission oder Stabilisierung) auf die First-Line-Therapie wurde der Angiogenese-Hemmer in derselben Dosierung bzw. Placebo alle drei Wochen als Erhaltungstherapie bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität gegeben. Primärer Endpunkt der 3-armigen Studie war das progressionsfreie Überleben (RECIST-Kriterien), als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, Ansprechraten und -dauer sowie die Sicherheit ausgewertet.

Verglichen mit der alleinigen Gabe der Cisplatin-Doublette, reduzierte die zusätzliche Applikation von Bevacizumab das Progressionsrisiko statistisch signifikant um 25 % bei niedriger Dosierung (HR 0,75; $p = 0,003$) bzw. 15 % bei hoher Dosierung (HR: 0,85; $p = 0,046$) und verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben von 6,2 Monaten (CG) auf 6,8 Monate (Bevacizumab 7,5 mg/kg) bzw. 6,6 Monate (Bevacizumab 15 mg/kg) (Abb. 2) (10).

Mit objektiven Ansprechraten von 34,1 % (Bevacizumab 7,5 mg/kg) und 30,4 % (Bevacizumab 15,0 mg/kg) war das Bevacizumab-basierte Schema der alleinigen Chemotherapie (20,1 %) statistisch signifikant überlegen ($p < 0,0001$ und $p = 0,0023$); neben einer höheren Remissionsrate profitierten die mit Bevacizumab behandelten Patienten zugleich von einer längeren Ansprechdauer (median 6,1 vs. 4,7 Monate) (11).

Nach einem medianen Follow-up von 12,5 Monaten wurden bei beiden Bevacizumab-Dosierungen sowie erstmals auch bei alleiniger Chemotherapie mediane Überlebenszeiten von mehr als 13 Monaten beobachtet (13,6 bzw. 13,4 vs. 13,1 Monate); dabei war der Unterschied zwischen den beiden experimentellen Armen und den Kontrollarmen statistisch nicht signifikant. Mit ursächlich hierfür könnte der mit über 60 % relativ hohe Anteil von Patienten sein, die unterschiedliche im Studienprotokoll nicht definierte Folgetherapien erhielten (10).

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad ≥ 3 war in allen drei Therapiearmen vergleichbar (11). Erwartungsgemäß leicht erhöht war unter Bevacizumab die Rate hypertoner Kreislaufentgleisungen und Proteinurien, während gastrointestinale Perforationen, ischämische und thromboembolische Ereignisse in den drei Therapiearmen vergleichbar selten beobachtet wurden. Schwere endobronchiale Blutungen (Grad ≥ 3) wurden in der Kontrollgruppe bei zwei Patienten, in den beiden Bevacizumab-Gruppen bei fünf Patienten (Bevacizumab 7,5 mg/kg) bzw. drei Patienten (Bevacizumab 15,0 mg/kg) beobachtet.

Fazit für die Praxis

Durch Kombination von Bevacizumab (7,5 mg/kg) mit einer platinhaltigen Chemotherapie kann die Ansprechrate auf zirka 34 % erhöht und das mediane progressionsfreie Überleben auf fast sieben Monate verlängert werden.

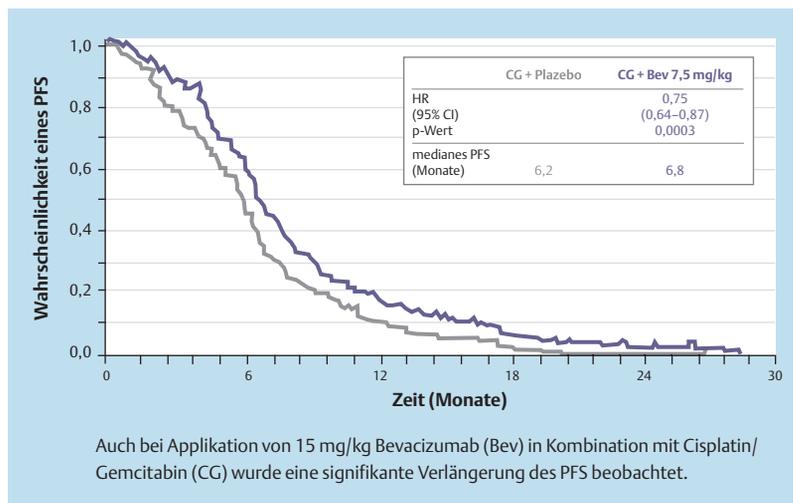


Abb. 2 AVAiL-Studie: Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch Bevacizumab (nach 10).

Sicherheit von Bevacizumab in der breiten Anwendung

Die Sicherheit einer Bevacizumab-haltigen First-Line-Therapie in der täglichen Praxis wird zur Zeit in den beiden Phase-IV-Studien ARIES und SAiL (Safety of Avastin in Lung) untersucht. In beide Studien werden jeweils rund 2000 Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-Plattenepithel-NSCLC aufgenommen, wobei auch Patienten mit potenziellen Risikofaktoren für seltene schwere unerwünschte Ereignisse, wie pulmonale oder zerebrale Blutungen, sowie ältere Patienten eingeschlossen werden. Anders als in den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien ECOG 4599 und AVAiL ist die Standard-Chemotherapie in den offenen Beobachtungsstudien nicht reglementiert.

Die bisher von 996 Patienten vorliegenden Daten der US-amerikanischen ARIES-Studie bestätigten die Sicherheit von Bevacizumab in der breiten Anwendung. Obwohl 9 % der Patienten eine antikoagulative Begleittherapie erhielten, bei 9 % Hirnmetastasen vorlagen, bei 33 % der Tumor zentral lokalisiert war und 19 % eine Kavitation aufwiesen, waren nur 6 % der Patienten von einem schweren unerwünschten Ereignis betroffen; die Inzidenz schwerer Blutungsereignisse (Grad 3/4) und arterieller thromboembolischer Ereignisse betrug jeweils 1 %, die Rate pulmonaler Blutungen lag unter 1 % (12).

Die Ergebnisse einer bei der ASCO-Jahrestagung 2008 präsentierten Interimsanalyse der SAiL-Studie bestätigten das günstige Sicherheitsprofil des Angiogenese-Hemmers in der täglichen Praxis. Von den bisher ausgewerteten 1699 Patienten erhielten über 70 % eine Begleittherapie, darunter 42,9 % Medikamente gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und 4,9 % eine therapeutische Antikoagulation; dennoch traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Die Inzidenz von Blutungsereignissen Grad ≥ 3 war bei den antikoagulatив behandelten Patienten ($n = 152$) nicht höher als bei den Patienten ohne diese Begleitmedikation ($n = 1547$) (Abb. 3) (13).

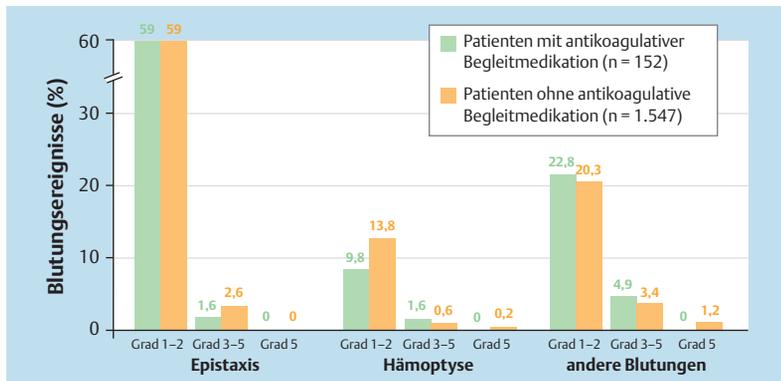


Abb. 3 Blutungsinzidenz bei Patienten mit und ohne antikoagulativer Begleitmedikation (nach 12).

Die Ergebnisse einer weiteren beim ASCO 2008 vorgestellten Interimsanalyse der SAiL-Studie bestätigten das günstige Sicherheitsprofil von Bevacizumab in Kombination mit unterschiedlichen Chemotherapie-Schemata auch bei Patienten mit nachgewiesener ZNS-Progression. In keinem Fall wurden im Studienverlauf ZNS-Blutungen beobachtet (14).

Die beim ESMO 2008 vorgestellte Analyse von 361 älteren SAiL-Patienten (> 65 Jahre, median 70 Jahre) ergab auch für dieses Patientenkollektiv keine unerwarteten Nebenwirkungen. Verglichen mit 955 Patienten ≤ 65 Jahre war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse insgesamt und vom Grad ≥ 3 vergleichbar. Die Rate möglicherweise mit Bevacizumab assoziierter Ereignisse, wie Hypertonie, gastrointestinale Perforation, thromboembolische Ereignisse und Blutungen, einschließlich ZNS-Blutungen und Hämoptysen, war bei den älteren Patienten ebenfalls nicht signifikant erhöht (15).

Fazit für die Praxis

In Kombination mit unterschiedlichen Standard-Chemotherapien ist Bevacizumab auch in der breiten Anwendung sicher und gut verträglich.

Diskussion

Die seit den 1990er Jahren in der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB/IV) eingesetzten platinhaltigen Kombinationen zeigten in Phase-III-Studien eine vergleichbare Wirksamkeit, wobei die medianen Überlebenszeiten bei acht bis zehn Monaten und die 1-Jahresüberlebensraten bei 40 % bis 45 % lagen.

Ähnlich wirksam waren auch Cisplatin/Pemetrexed und Cisplatin/Gemcitabin in einer kürzlich publizierten Phase-III-Studie, in der die beiden Schemata bei Chemotherapie-naiven Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV verglichen wurden. Mit einer medianen Überlebensdauer von 10,3 Monaten in beiden Therapiearmen erreichte die Studie ihren primären Endpunkt, der als Nichtunterlegenheit der Pemetrexed-basierten Doublette gegenüber dem Gemcitabin-Schema definiert war. Während die Wirksamkeit der beiden Cisplatinhaltigen Kombinationen im Gesamtkollektiv nicht unterschiedlich war, zeigten sich bei den histologischen Subtypen deutliche Unterschiede: Patienten mit Adenokarzinom und großzelligen Karzinomen hatten einen Überlebensvorteil durch Cisplatin/Pemetrexed (median 12,6 vs. 10,4 Monate), während dieses Regime bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom weniger wirksam war als die Gemcitabin-Kombination (median 9,4 vs. 10,8 Monate). Als mögliche Ursache für die differente Wirksamkeit werden histologiespezifische Unterschiede in der Expression der Thymidilatsynthetase, einem Angriffspunkt von Pemetrexed diskutiert (16). Zur Überprüfung dieser Hypothese sind allerdings noch weitere prospektive Studien erforderlich.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-exprimierendem NSCLC war die Kombination des EGFR-Antikörpers Cetuximab mit Carboplatin/Paclitaxel in einer US-amerikanischen Phase-III-Studie nicht wirksamer als die alleinige Chemotherapie (17). Dagegen verbesserte die Zugabe des EGFR-Antikörpers (initial 400 mg/m², wöchentlich 250 mg/m² bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität) zu Cisplatin/Vinorelbin in der Phase-III-Studie FLEX das mediane Gesamtüberleben (= primärer Endpunkt) signifikant um 1,2 Monate (HR 0,871; $p = 0,0441$) (18). Entgegen den Erwartungen verbesserte sich aber nicht das progressionsfreie Überleben, das in beiden Therapiearmen im Mittel 4,8 Monate betrug. Die Ursachen hierfür sind noch unklar. Fraglich ist ferner, wie

die unter Cetuximab mit 22 % (vs. 15 %; $p < 0,05$) signifikant erhöhte Rate an febrilen Neutropenien und die Erhaltungstherapie mit wöchentlicher Applikation die Lebensqualität und Compliance der Patienten in der täglichen Praxis beeinflussen werden.

Der Angiogenese-Hemmer Bevacizumab verbesserte bei Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-Plattenepithel-NSCLC die Wirksamkeit einer Standard-Chemotherapie konsistent in zwei großen Phase-III-Studien. Beide zulasungsrelevanten Studien erreichten ihren primären Endpunkt, der in der ECOG-Studie 4599 als Gesamtüberleben und in der AVAiL-Studie als progressionsfreies Überleben definiert war (5, 6, 11). In der ECOG-Studie 4599 konnte das mediane Gesamtüberleben mit 12,3 Monaten erstmals auf über ein Jahr verbessert werden (5), bei Patienten mit Adenokarzinom wurde mit 14,2 Monaten sogar die längste in einer Phase-III-Studie jemals beobachtete Überlebenszeit gesehen (9). In der AVAiL-Studie überlebten die Patienten in allen drei Studienarmen im Mittel länger als 13 Monate und erreichten damit die längsten Überlebenszeiten, die bisher in einer Phase-III-Studie für First-Line-Schemata berichtet wurden (10). Der Unterschied im Gesamtüberleben der zusätzlich mit Bevacizumab bzw. allein chemotherapeutisch behandelten Patienten war allerdings nicht statistisch signifikant. Dies könnte möglicherweise auf den hohen Anteil (> 60 %) an Patienten mit unterschiedlichen Folge-Therapien zurückzuführen sein.

Neben der in zwei Phase-III-Studien konsistent gezeigten Verbesserung aller Wirksamkeitsparameter dürfte das auch unter den Bedingungen der täglichen Praxis günstige Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Bevacizumab dazu beitragen, dass Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-Plattenepithel-NSCLC einen relevanten Nutzen von einer zielgerichteten First-Line-Therapie mit dem Angiogenese-Hemmer haben.

Ausblick und Fazit

Schwerpunkte der weiteren klinischen Entwicklung des Angiogenese-Hemmers sind die Identifizierung von Biomarkern zur frühzeitigen Identifizierung voraussichtlich profitierender Patienten sowie die Auswahl von Kombinationen, die bei bestimmten Patientengruppen eine Verbesserung der Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit gegenüber den Bevacizumabhaltigen Doubletten mit Platinderivaten versprechen.

Bei der ASCO-Jahrestagung 2008 wurden viel versprechende Ergebnisse einer Studie mit 51 Chemotherapie-naiven Patienten vorgestellt, bei denen Bevacizumab mit Pemetrexed und Carboplatin kombiniert und anschließend in Kombination mit Pemetrexed als Erhaltungstherapie gegeben wurde (19). Nach einem medianen Follow-up von 9,5 Monaten hatten 49 % der Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission angesprochen, das mediane progressionsfreie bzw. Gesamtüberleben betrug 7,2 bzw. 14,0 Monate. Bei keinem Patienten wurden schwere Blutungsereignisse (Grad >3) oder Hypertonien (Grad 3/4) beobachtet.

Aus tumorbiologischer Sicht ist die Kombination unterschiedlicher gezielter Therapien, wie beispielsweise die Hemmung des EGF-Rezeptors und die Inhibition der Angiogenese, hochinteressant. Bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem nichtsquamösem NSCLC konnte in einer Phase-II-Studie durch Kombination von Bevacizumab mit Erlotinib im Vergleich zur Kombination des Angiogenese-Hemmers mit Docetaxel/Pemetrexed bzw. alleiniger Chemotherapie sowohl die Tumoransprechrate (17,9 % vs. 12,5 % vs. 12,2 %) als auch die mediane Gesamtüberlebenszeit (13,7 vs. 12,6 vs. 8,6 Monate) verbessert werden; die entsprechenden progressionsfreien Überlebenszeiten betragen 4,4 vs. 4,8 vs. 3,0 Monate (20).

In der BeTa-Lung-Studie, in der bei vorbehandelten Patienten mit nichtsquamösem NSCLC die Kombination von Bevacizumab und Erlotinib mit der Erlotinib-Monotherapie verglichen wurde, verlängerte die Kombinationstherapie allerdings nur das mediane progressionsfreie Überleben (3,4 vs. 1,7 Monate; $p < 0,0001$), führte aber nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit (9,3 vs. 9,2 Monate; $p = 0,75$). Allerdings hatte auch in dieser Studie ein hoher Anteil von Patienten nicht kontrollierte Folgetherapien erhalten (21).

Bei Patienten mit inoperablem Nicht-Plattenepithel-NSCLC wird die Kombination der beiden zielgerichteten Therapien jetzt in der randomisierten Phase-III-Studie INNOVATIONS mit dem in der AVAiL-Studie überlegenen Schema Bevacizumab plus Cisplatin/Gemcitabin verglichen. Primärer Studienendpunkt der an deutschen Zentren durchgeführten Studie ist das progressionsfreie Überleben; Gesamtüberleben, Lebensqualität und Ansprechrate werden als sekundäre Endpunkte analysiert. Zusätzlich sollen Biomarker identifiziert

werden, die Vorhersagen zum Nutzen der Kombination bei individuellen Patienten ermöglichen.

Die Korrelation von Biomarkern mit der Ansprechrate ist das primäre Studienziel der ABIGAIL-Studie, in der zur Zeit Chemotherapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Nicht-Plattenepithel-NSCLC mit Bevacizumab (7,5 oder 15,0 mg/kg; q3w) und Carboplatin/Gemcitabin oder Carboplatin/Paclitaxel behandelt werden.

Ansätze zur Verbesserung der Verträglichkeit Platin-haltiger Bevacizumab-Schemata bei älteren Patienten werden derzeit in der offenen Phase-II-Studie 65 plus untersucht. Bei zirka 250 Patienten \geq 65 Jahren mit inoperablem, fortgeschrittenem NSCLC ohne vorwiegende Plattenepithel-Histologie vergleicht die LungenCarcinom Studiengruppe (LUCS) die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bevacizumab (7,5 mg/kg; q3w) in Kombination mit Pemetrexed allein oder zusätzlich zu Pemetrexed und Carboplatin. Primärer Endpunkt der zum Nachweis der Nichtunterlegenheit von Bevacizumab/Pemetrexed konzipierten Studie ist das progressionsfreie Überleben.

Die Sicherheit des Angiogenese-Hemmers bei den vom klinischen Studienprogramm bisher weitgehend ausgeschlossenen Patienten mit Plattenepithelkarzinom prüft zur Zeit die offene 1-armige Phase-II-Studie BRIDGE (22). Nach zwei Zyklen Paclitaxel/Carboplatin werden die Patienten in den Zyklen 3–6 zusätzlich mit Bevacizumab behandelt und erhalten bei Ansprechen Bevacizumab anschließend als Erhaltungstherapie. Eine schwere pulmonale Blutung wurde nur bei einem der bisher ausgewerteten 27 Patienten (3,7 %) gesehen, neue unerwartete Nebenwirkungen traten in keinem Fall auf.

Nachdem die Wirksamkeit von Bevacizumab bei einer Reihe von unterschiedlichen Tumorerkrankungen belegt werden konnte, zeigen zwei randomisierte Phase-III-Studien auch beim nichtsquamösen NSCLC eine relevante Verbesserung der systemischen Behandlung, insbesondere der Tumorrückbildung durch Hinzunahme von Bevacizumab.

Neben der Entwicklung von prädiktiven Tumormarkern wird die weitere Prüfung von Bevacizumab in unterschiedlichen therapeutischen Situationen von Bedeutung sein.

Literatur

- 1 Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899–909
- 2 NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systemic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617–4625
- 3 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Non-Small Cell Lung Cancer V.2.2009 15.10.2008
- 4 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42
- 5 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–50
- 6 Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *J Clin Oncol* 2007; 25 (June 20 Suppl. Abstract LBA7514)
- 7 Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666–2676
- 8 Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111
- 9 Sandler A, Yi J, Hambleton J, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study 4599 of bevacizumab (BV) with paclitaxel/carboplatin (PC) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). IASLC Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology 2008, Poster 133
- 10 Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al. BO17704 (AVAL): a phase III randomised study of first-line bevacizumab combined with cisplatin/gemcitabine (CG) in patients (pts) with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2008, ESMO Annual Meeting Proceedings, Abstract LBA1, Präsentation
- 11 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Randomized phase III trial of cisplatin/gemcitabine with placebo or with Bevacizumab as first-line therapy for non-squamous non-small cell lung cancer (AVAL). *J Clin Oncol* 2009, in press
- 12 Lynch T, Jahanzeb M, Kosty M, et al. Clinical outcomes for non-small cell lung cancer (NSCLC) from the ARIES study: a bevacizumab (BV) treatment observational cohort study (OCS). *Ann Oncol* 2008, ESMO Annual Meeting Proceedings, Abstract 239
- 13 Griesinger F, Laskin J, Pavlakis N. Safety of first-line bevacizumab-based therapy with concomitant cardiovascular or anticoagulation medication in advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in MO19390 (SAiL). *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 Suppl. Abstr. 8049); ASCO 2008, Poster 42D
- 14 Dansin E, Mezger J, Isla D, et al. Safety of bevacizumab-based therapy as first-line treatment of patients with advanced or recurrent non-squamous cell lung cancer (NSCLC): MO19390 (Sail). ASCO 2008, Poster 46H
- 15 Jäger E, Yilong W, Mezger J, et al. Safety of first-line bevacizumab (Bev) plus chemotherapy in elderly patients (pts) with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): MO19390 (Sail) Study Group. *Ann Oncol* 2008, ESMO Annual Meeting Proceedings, Abstract 240P
- 16 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551
- 17 Lynch T, Patel T, Dreisbach L, et al. A randomized multicenter phase III study of cetuximab (Erbix®) in combination with taxane/carboplatin versus taxane/carboplatin alone as first-line treatment for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): B3–03. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S340–341
- 18 Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 Suppl. Abstr. 3); Präsentation
- 19 Patel JD, Hensing TA, Rademaker F, et al. Pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 Suppl. Abstr. 8044)
- 20 Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4743–4750
- 21 Hainsworth J, Herbst R. A Phase III, multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy of bevacizumab (Avastin®) in combination with erlotinib (Tarceva®) compared with erlotinib alone for treatment of advanced non-small cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BETA). *J Thorac Oncol* 2008, 3: Suppl. 4: S302
- 22 Hainsworth J, Compton P, Strickland D, et al. BRIDGE: An open-label phase II trial evaluating the safety of bevacizumab (BV) + paclitaxel/carboplatin (PC) as 1st-line treatment for patients (pts) with advanced, previously untreated, squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). IASLC Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology 2008, Abstract 128



Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Reck
Krankenhaus Großhansdorf
Wöhrendamm 80
22927 Großhansdorf
Tel. 04102/601-188
Fax 04102/601-251
E-Mail: dr.martin.reck@web.de

