

25. Januar 2018

Avastin first-line – bewährt im Praxisalltag beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

Im klinischen Alltag hat sich der First-Line-Einsatz von Avastin® (Bevacizumab) in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel als wirksame und sichere Standardtherapie zur Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom bewährt. Das bestätigen 2 aktuelle Auswertungen der nicht-interventionellen Studie (NIS) OTILIA, die beim Kongress der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) 2017 vorgestellt wurden.

Die First-Line-Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO-Stadien IIIb-IV gemäß alter Klassifikation) mit Avastin in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel wurde auf Basis der Phase-III-Zulassungsstudien GOG-0218 und ICON7 als ein wirksamer und verträglicher Behandlungsstandard etabliert (1-3). In der bundesweit durchgeführten NIS OTILIA (Ovarian cancer Treatment first-line with Avastin) wird seit 2012 die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie mit Avastin gemäß Zulassung beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom im klinischen Alltag dokumentiert. Fragestellungen, die für die Routinebehandlung und spezifische Subgruppen von Interesse sind, werden gezielt adressiert und publiziert. Nachdem bereits eine frühere Interimsanalyse der NIS OTILIA ein medianes progressionsfreies Überleben (mPFS) von 21,7 Monaten unabhängig vom Alter der Patientinnen gezeigt hatte (4), wurden beim ESMO 2017 eine Post-Hoc-Analyse zu Subgruppen mit spezifischen Komorbiditäten und eine Body-Mass-Auswertung mit Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie im Rahmen der dritten Interimsanalyse vorgestellt (5, 6).

Option auch bei Komorbiditäten

Inwiefern sich vorbestehende Komorbiditäten auf das klinische Ergebnis der Behandlung auswirken, war die Fragestellung der Post-hoc-Analyse von Woopen et al. (5). Dazu wurden die Patientinnen (n=808) entsprechend ihrer zum Ausgangszeitpunkt bestehenden Komorbiditäten in Subgruppen eingeteilt: a) Herz-Kreislauf-Komorbiditäten (n=445), definiert als koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Hypertonie oder thromboembolisches Ereignis; b) Hypertonie (n=406), die größte Untergruppe der Patientengruppe mit Herz-Kreislauf-Komorbiditäten und c) Dia-betes mellitus (n=83). Die Auswertung erfolgte im Hinblick auf das PFS und die Sicherheit der Therapie. Zusätzlich wurde in einer Cox-Regressionsanalyse der Einfluss von Kovariaten wie Alter, ECOG-PS und Hypertonie auf das PFS untersucht. Zum Zeitpunkt des Daten Cut-offs (31.01.2017) waren bei 364 Patientinnen (45%) PFS-Ereignisse aufgetreten. In der Gesamtpopulation betrug das mPFS 21,3 Monate (95%-KI: 20,3-22,5). Es gab keine PFS-Unterschiede in Bezug auf das Alter oder den ECOG-PS. In gleicher Weise ergaben sich keine relevanten PFS-Unterschiede zwischen den verschiedenen Komorbiditätssubgruppen und

der Gesamtpopulation. In der Cox-Regressionsanalyse des PFS zeigte sich, dass die untersuchten Kovariaten keinen Einfluss auf das PFS hatten (95%-KI):

- HR=1,20 (0,96-1,51; p=0,11) für Patientinnen im Alter von ≥ 70 vs. < 70 Jahre
- HR=0,94 (0,75-1,17; p=0,56) für Patientinnen mit ECOG-PS ≥ 1 vs. 0
- HR=0,81 (0,64-1,01; p=0,065) für Patientinnen mit vs. ohne Hypertonie (adjustiert auf die Behandlungsdauer)
- HR=1,10 (0,76-1,60; p=0,60) für Patienten mit vs. ohne Diabetes mellitus.

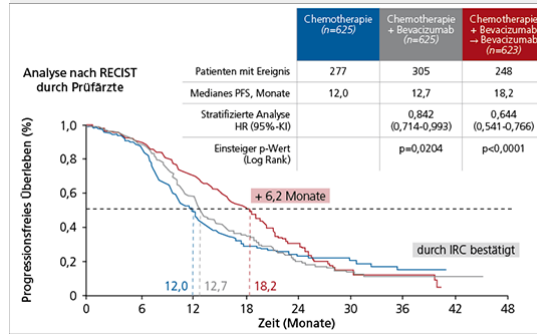
Die mediane Behandlungsdauer blieb mit 13,4 Monaten sowohl in der Gesamtpopulation als auch in allen Subgruppen unter der in der Fachinformation empfohlenen Therapiedauer mit Avastin (kardiovaskuläre Komorbiditäten: 13,4 Monate; Hypertonie: 13,5 Monate; Diabetes mellitus: 11,3 Monate) (5). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (AEs) vom Grad 3/4 traten bei 37% der Patientinnen in der Gesamtpopulation auf. Trotz einer leicht erhöhten Inzidenz von Grad-3/4-AEs in der Subgruppe der Diabetiker (51%) wurde in der Subgruppe der Diabetiker kein Anstieg spezifischer AEs festgestellt. Die Aussagekraft dieser Daten ist aber insofern limitiert, weil die Subgruppe der Diabetiker nur eine kleine Patientenzahl (n=83) umfasste. Die logistische Regressionsanalyse zeigte ein fast doppelt so hohes Risiko für nicht-hämatologische AEs für Patientinnen mit kardiovaskulären Komorbiditäten (Odds Ratio (OR) 1,752; p=0,009) und vorbestehender Hypertonie (OR: 1,889; p=0,046). Die Subgruppe der Patientinnen mit kardiovaskulären Komorbiditäten hatte zudem ein 3-fach höheres Risiko für kardiovaskuläre AEs (OR: 3,120; p<0,001) (5). Die Autoren dieser Post-Hoc-Analyse schlussfolgern, dass Avastin in Kombination mit Paclitaxel/Carboplatin insgesamt ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist und im onkologischen Praxisalltag bei entsprechender Versorgung eine Option für Patientinnen mit Komorbiditäten, unabhängig vom Alter und ECOG-PS, in der First-Line-Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms darstellt (5).

Body-Mass-Index-Auswertung

Der Frage, ob der Body-Mass-Index (BMI) einen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Avastin hat, wurde in einer weiteren Post-Hoc-Analyse der NIS OTILIA nachgegangen (6). Für 785 von 808 Patientinnen, die zwischen Februar 2012 und Januar 2016 in OTILIA mindestens eine Dosis Avastin erhalten hatten, lagen BMI-Daten für diese Post-Hoc-Analyse vor (Daten Cut-off 31.01.2017): Das mPFS der Gesamtpopulation betrug 21,3 Monate (95%-KI: 20,3-22,5) (6). Das PFS war in der Patientinnen-Gruppe mit einem BMI von ≤ 20 kg/m² und ≥ 30 kg/m² numerisch kürzer als in den Gruppen mit einem mittleren BMI. Die Cox-Regressionsanalyse ergab jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss des BMI auf das PFS. Für die Verträglichkeit der Therapie mit Avastin in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel zeigte sich der Einfluss des BMI dahingehend, dass die Inzidenz von AEs (Grad 3/4) bei Patientinnen mit einem niedrigen BMI höher war (25% im Vergleich zu jeweils 18% in den beiden Gruppen mit mittlerem BMI und 21% in der BMI-Gruppe ≥ 30). Bei Patientinnen mit einem BMI von ≤ 20 kg/m² traten numerisch mehr AEs sowie mehr schwerwiegendere AEs (Grad 3/4) auf.

Abb. 1: In der Studie GOG-0218 zeigte sich ein signifikanter PFS-Vorteil von 6,2 Monaten unter Avastin/Chemotherapie und

anschließender Avastin-Erhaltungstherapie
(mod. nach (1, 2)).



Fazit für die Praxis

Die Resultate der NIS OTILIA bestätigen die Ergebnisse der Zulassungsstudie GOG-0218 und zeigen, dass sich die Kombination von Avastin und Carboplatin/Paclitaxel gut im klinischen Alltag unabhängig vom Alter, von ECOG, von Komorbiditäten oder vom BMI einsetzen lässt. In der Studie GOG-0218 verlängerte die frühe und kontinuierliche First-Line-Therapie mit Avastin mit 15 mg/kg über 15 Monate das PFS gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant um 6,2 Monate auf median 18,2 Monate (Abb. 1) (1, 2). Bereits frühere Subgruppenauswertungen hatten zu vergleichbaren Resultaten wie die Zulassungsstudie geführt (4, 7). Die Avastin-Gabe sollte gemäß Zulassung auch nach Beendigung der First-Line-Behandlung mit Avastin in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel als Erhaltungstherapie über insgesamt 15 Monate aufrechterhalten werden (8).



Was sind die zentralen Erkenntnisse der aktuellen Analyse?

Wir konnten zeigen, dass vorbestehende Komorbiditäten keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis der Behandlung haben. Untersucht wurden 3 Subgruppen von Patientinnen mit Herz-Kreislauf-Komorbiditäten, Hypertonie und Diabetes mellitus. Das PFS war vergleichbar mit dem in der Gesamtpopulation. Auch das Alter, ECOG-PS, Hypertonie und Diabetes mellitus hatten keinen Einfluss auf das PFS. Diese Erkenntnisse aus dem Praxisalltag sind von ganz entscheidender Bedeutung, weil Patientinnen mit Ovarialkarzinom in der Regel über 65 Jahre alt sind und häufig viele Komorbiditäten haben.

Bestätigen die Resultate von OTILIA die Ergebnisse der Zulassungsstudie?

Ja, eindeutig. OTILIA bildet den Klinikalltag gut ab und bestätigt die Ergebnisse der Phase-III-Studie GOG-0218. Bei dem PFS erreichen wir denselben Bereich wie in der Zulassungsstudie – gehen sogar etwas darüber hinaus.

Welche Ergebnisse zur Verträglichkeit und Sicherheit von Avastin gab es bei den aktuellen Analysen?

Avastin hat sich als sehr gut verträglich erwiesen und bekanntermaßen steht das Thema Hypertonie im Vordergrund. Wir sahen bei Patientinnen mit kardiovaskulären Komorbiditäten ein 3-fach höheres Risiko für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse. Das ist nicht überraschend, aber es unterstreicht, wie wichtig es ist, Patientinnen mit einer präexistenten oder nicht entdeckten Hypertonie gut einzustellen und die antihypertensive Begleitmedikation vor Behandlungsbeginn mit Avastin zu überprüfen bzw. zu optimieren.

Was sind entscheidende Erfolgsfaktoren für die Behandlung?

Alle Schritte in der multimodalen Therapie des Ovarialkarzinoms müssen von höchster Qualität sein. Das umfasst die Qualität der Operation gemessen am Tumorrest, die Qualität der Systemtherapie in der First-Line – aber auch die Systemtherapie in der Rezidiv-Situation, die sich in einem längeren Überleben der Patientinnen widerspiegeln muss. Das ist das maßgebliche Therapieziel unabhängig von der Krankheitssituation.

Literatur:

- (1) Burger RA et al. *N Engl J Med* 2011; 365:2473-83.
- (2) Burger RA et al. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl) 33s:5023.
- (3) Perren TJ et al. *N Engl J Med* 2011; 365:2473-83.
- (4) Mustea A et al. *ECC 2015*, #2754.
- (5) Woopen H et al. *ESMO 2017*; Poster 956.
- (6) Sehoul J et al. *ESMO 2017*; Poster 958.
- (7) Mustea A et al. *ECC 2015*, Wien, 28.09.2015, Abstract 417.
- (8) Fachinformation Avastin®, Stand: Juni 2017.