

BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

# Blick in die Zukunft

*Eine Reihe derzeit laufender bzw. in Kürze beginnender klinischer Studien wird weitere Aufschlüsse zum Einsatz von Bevacizumab bei metastasiertem Brustkrebs bringen, so etwa in Kombination mit Trastuzumab bei HER2-positiven Tumoren. Möglich scheint zudem ein künftiger Einsatz in der neoadjuvanten bzw. adjuvanten Situation.*

TEXT MAG. CHRISTINA LECHNER

Bei metastasiertem Brustkrebs stehen heute ein Vielzahl von Therapiemöglichkeiten zur Verfügung; von der Chemo über die Hormontherapie bis hin zu zielgerichteten Therapien wie Bevacizumab. „Angesichts der breiten Palette an Möglichkeiten ist es ganz wichtig, schon frühzeitig herauszufinden, welche Kombinationen für eine weitere Entwicklung interessant sind“, sagt Univ.-Prof. Dr. Günther Steger, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien.

**Neue Kombinationen.** Besonders interessant scheint den TeilnehmerInnen des krebs:hilfe!-Round-Table die künftige Anwendung von Bevacizumab in Kombination mit anderen zielgerichteten Therapien wie Trastuzumab. „Dazu erwarten wir bereits im kommenden Jahr erste Daten aus der AVEREL-Studie, an der auch die Wiener Universitätsklinik für Innere Medizin I teilnimmt“, erläutert Steger. In dieser Phase-III-Studie wird in der Erstlinientherapie die Kombination von Docetaxel und Trastuzumab jeweils plus/minus Bevacizumab geprüft. 489 Patientinnen mit HER2-überexprimierenden metastasierten Mammakarzinomen werden darin eingeschlossen; primäres Studienziel ist das progressionsfreie Überleben.

Laufend entwickelt werden zudem Studien zur Kombination von Bevacizumab mit anderen zielgerichteten Therapien sowie Hormontherapien. „Da Bevacizumab einen einzigartigen Wirkmechanismus hat, ist zu erwarten, dass es auch mit Hormon-

therapien gut wirkt“, meint dazu Prim. Univ.-Prof. Dr. Paul Sevelda, Krankenhaus Hietzing, Wien.

**Neoadjuvantes Setting.** Bereits in der neoadjuvanten Situation soll Bevacizumab mit Trastuzumab und Chemotherapie im Rahmen einer Studie der österreichische Brustkrebs- und Darmkrebs Studiengruppe ABCSG einsetzt werden. „In der im Herbst 2010 anlaufenden Studie ABCSG-32 bekommen die Patientinnen eine Chemotherapie mit einem Taxan und liposomalem pegyliertem Doxorubicin sowie Trastuzumab jeweils mit und ohne Bevacizumab“, erklärt Steger. Erste Erfahrungen in diesem Setting sammelte bereits OÄ Priv.-Doz. Dr. Brigitte Mlineritsch, Universitätsklinik für Innere Medizin III in Salzburg, in einer Pilotstudie. „Wir haben in einer Pilotstudie 18 Patientinnen neoadjuvant mit einem Taxan und Capecitabin in Kombination mit Bevacizumab behandelt.“ Wie die Auswertung ergab, konnte damit bei 22 Prozent eine pathologisch komplette Remission erzielt werden. „Auch die Rate der brusterhaltenden Operationen war sehr hoch“, ergänzt Mlineritsch. Es wurden keine Wundheilungsstörungen beobachtet, wobei eine „Sicherheitsfrist“ von acht Wochen zwischen der letzten Bevacizumab-Gabe und dem Operationstermin eingehalten wurde.

**Adjuvante Situation.** Geprüft wird derzeit auch die Anwendungsmöglichkeit einer Kombinationstherapie mit

Bevacizumab in der adjuvanten Therapie. Eine wichtige Studie dabei ist die ABCSG-Studie 27/BEATRICE: „Dies ist eine internationale, multizentrische, zweiarmige Open-Label-Phase-III-Studie beim dreifach negativen Mammakarzinom“, erläutert Steger, der diese ABCSG-Studie auch leitet.

Bevacizumab wird im Rahmen dieser Studie den Patientinnen ein Jahr lang zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie verab-



Mlineritsch: „Mit Bevacizumab im neoadjuvanten Setting konnten wir in einer Pilotstudie bei 22 Prozent eine pathologisch komplette Remission erzielen.“

reicht, im Kontrollarm werden sie nur mit Chemotherapie behandelt. Primäres Studienziel ist das krankheitsfreie Überleben, erste Resultate werden laut Steger bereits im kommenden Jahr erwartet.

**Suche nach Biomarkern.** „Ein toller Schritt wäre es natürlich auch, wenn wir künftig bestimmte Biomarker hätten, mit denen wir genau jene Patientinnen herausfiltern können, die besonders gut auf Bevacizumab ansprechen“, merkt Mlineritsch an.

Allerdings funktioniert es bei frei zirkulierendem VEGF nicht so wie bei auf den Tumorzellen exprimierten Oberflächenmarkern. „Es könnte aber sein, dass Patientinnen mit bestimmten Genotypen besonders gut ansprechen“, ist ihre Hoffnung. Erste Untersuchungen mithilfe von Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs), die diese Frage untersuchen, sind dazu bereits im Laufen. <

BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

# Level-1A-Evidenz beim metastasierten Mammakarzinom

Mit Bevacizumab steht ein neues Therapieprinzip in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms zur Verfügung, das in drei randomisierten prospektiven Studien seine Wirksamkeit bewiesen hat. Das sind mehr Studien, als für eine Level-1-Empfehlung notwendig wären.

TEXT MAG. CHRISTINA LECHNER, DR. BIRGIT BEERMANN

Zum Einsatz von Bevacizumab in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms liegen mittlerweile die Ergebnisse von drei prospektiven randomisierten Phase-III-Studien vor. „Das bedeutet sogar eine Level-1A-Evidenz“, so Univ.-Prof. Dr. Günther Steger, Programmdirektor für adjuvante Therapien, Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Wien. In allen drei Studien wurde Bevacizumab bis zur Progression angewendet.

**ECOG-E2100.** Die erste Studie wurde von der Eastern Cooperative Oncology Group an 722 Patientinnen mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom durchgeführt. Geprüft wurde die Kombination von Paclitaxel mit Bevacizumab gegen die Paclitaxel-Monotherapie. Die Ergebnisse fielen eindeutig aus: Die Kombinationstherapie erhöhte die objektiven Ansprechraten von 21,2 auf 36,9 Prozent und verdoppelte das progressionsfreie Überleben.

**AVADO.** Die Ergebnisse einer weiteren Studie wurden erstmals auf der Jahrestagung der ASCO 2008 vorgestellt, auf späteren Kongressen aktualisiert und sind mittlerweile online publiziert (JCO, published ahead of print May 24 2010). Die 736 eingeschlossenen Patientinnen sind ebenfalls HER2-negativ und haben ein lokal rezidivierendes oder metastasiertes Mammakarzinom. Die Randomisierung erfolgte in drei Studienarmen: einen mit Docetaxel-Monotherapie sowie zwei Kombinationsarme mit Bevacizumab in unterschiedlichen Dosierungen (7,5mg bzw. 15mg/kg KG/dreiwöchentlich). Es zeigt sich in dieser plazebokontrollierten Studie, dass auch die Kombination von Docetaxel mit Bevacizumab 15mg/kg KG/dreiwöchentlich die Ansprechraten signifikant erhöht und das mediane progressionsfreie Überleben verlängert. Die Kombination mit Bevacizumab hatte nur geringen Effekt auf das bekannte Toxizitätsprofil von Docetaxel.

**RIBBON-1.** Eine weitere groß angelegte, randomisierte, plazebokontrollierte Phase-III-Studie wurde 2009 auf der Jahrestagung der ASCO vorgestellt (Abstract 1005). Auch in diese Studie wurden HER2-negative Patientinnen mit lokal rezidivierendem oder metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen. Sie wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, und zwar zur Kombination Bevacizumab/Chemotherapie bzw. zu Chemotherapie allein. Die verwendeten Therapien umfassten Capecitabin, Taxane (nab-Paclitaxel oder Docetaxel) oder anthrazyklinbasierte Schemata. Auch hier waren die Ergebnisse hinsichtlich des primären Endpunkts, des progressionsfreien Überlebens, signifikant: Bei den mit Capecitabin behandelten Patientinnen wurde es durch Bevacizumab von 5,7 auf 8,6 Monate verlängert; bei den mit Taxanen oder einem anthrazyklinbasierten Schema behandelten Patientinnen stieg das progressionsfreie Überleben von 8 auf 9,2 Monate an.

## → Phase-III-Studien mit Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinie des MBC

Studie (Referenz)	Patienten	Therapie	Ansprechraten, in Prozent	p-Wert	Progressionsfreies Überleben, in Monaten (Median)	p-Wert
E2100 (Miller et al., NEJM 2007)	722	Pac vs. Pac/Bev	21,2 vs. 36,9	p<0,001	5,8 vs. 11,8	p<0,0001
AVADO (Miles et al., JCO 2010)	736	Doc vs. Doc/Bev 7,5mg vs. Doc/Bev 15mg	46 vs. 55 vs. 64	p=0,07 p<0,001	8,2 vs. 9 vs. 10,1	p=0,12 p=0,006
RIBBON-1 (Robert et al., ASCO 2009, Abstract 1005)	615 622	Cap vs. Cap/Bev Taxan oder AC-basierte CT vs. Taxan oder AC-basierte CT/Bev	35,4 vs. 38 37,9 vs. 51,3	p= 0,0097 p=0,0054	5,7 vs. 8,6 8 vs. 9,2	p=0,0002 p<0,0001

AC=Anthracyclin, Bev=Bevacizumab, Cap=Capecitabin, Doc=Docetaxel, Pac=Paclitaxel



## Primärer Endpunkt erreicht.

Diese drei großen Studien haben beim progressionsfreien Überleben, ihrem jeweiligen primären Endpunkt, signifikante Verbesserungen in der mit Bevacizumab behandelten Gruppe gezeigt. Alle drei wurden nicht geplant, um das Gesamtüberleben zu evaluieren, obwohl dieses als sekundärer Endpunkt jeweils aufgenommen war. „Das Studienziel wurde eindeutig erreicht, die Ansprechraten und das progressionsfreie Überleben wurden verdoppelt. Der Benefit von Bevacizumab kann somit nicht verleugnet werden“, so OÄ Priv.-Doz. Dr. Brigitte Mlineritsch, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Salzburg. „Zudem war sowohl in der AVADO- als auch in der RIBBON-1-Studie ein Cross-over erlaubt, sodass hier ein Effekt auf das Gesamtüberleben nur schwer nachzuweisen ist. Trotzdem würde man sich natürlich freuen, wenn sich auch eine positive Beeinflussung des Gesamtüberlebens zeigt.“

Von ähnlichen Überlegungen ging eine Arbeitsgruppe um J. O’Shaughnessy aus, die auf der aktuellen Jahrestagung 2010 der ASCO eine Metaanalyse dieser drei Studien präsentierte (Abstract 1005). Dazu wurden die Daten von 1.439 Patientinnen analysiert, die zusätzlich zur Chemotherapie Bevacizumab erhielten, sowie von 1.008 nur mit Chemotherapie behandelten Patientinnen (Kontrollgruppe). Was das progressionsfreie Überleben anbelangt, waren die gepoolten Daten wieder eindeutig: Es verbesserte sich durch Bevacizumab von 6,7 auf 9,2 Monate

(HR=0,64;  $p < 0,0001$ ). Die gepoolten Daten hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten dagegen weiterhin keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es betrug in der Kontrollgruppe 26,4 vs. 26,7 Monate (HR=0,97;  $p = 0,56$ ). Die Ein-Jahres-Überlebensrate war allerdings signifikant höher in der zusätzlich mit Bevacizumab behandelten Gruppe (76,5 vs. 81,6 Prozent;  $p = 0,003$ ).

**Klinische Ziele.** „Wir müssen uns stets vor Augen halten, dass eine Verlängerung des Gesamtüberlebens in keiner der drei Studien das primäre Studienziel war und es auch nicht das primäre klinische Ziel beim metastasierten Mammakarzi-

nom sein kann“, erklärt dazu Steger. „Wenn bei diesen schwerkranken Frauen eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens erreicht werden kann, so ist das ein enormer Erfolg, und es zeigt uns, dass wir die Möglichkeit haben, dieses Patientenkollektiv weiterzubehandeln. Wir haben mit Bevacizumab ein neues Therapieprinzip zur Verfügung, von dem wir wissen, dass es funktioniert“, betont Steger.

„Dass trotz der Vielzahl an Remissionen und der sehr guten Effekte beim krankheitsfreien Überleben noch kein Einfluss auf das Gesamtüberleben zu sehen ist, entspricht der klinischen Situation beim Mammakarzinom“, sagt dazu auch Univ.-Prof. Dr. Christoph Zielinski, Vorstand

## → Die GesprächspartnerInnen beim krebs:hilfe!-Round-Table zur Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom



**OÄ Priv.-Doz. Dr. Brigitte Mlineritsch**  
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Salzburg,  
ABCSG-Studiengruppenmitglied der ersten Stunde



**Prim. Univ.-Prof. Dr. Paul Sevela**  
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Krankenhaus Hietzing, Wien,  
ABCSG-Studiengruppenmitglied der ersten Stunde



**Univ.-Prof. Dr. Günther Steger**  
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I,  
Wien, Programmdirektor für adjuvante Therapien, ABCSG-Studienleiter



**Univ.-Prof. Dr. Christoph Zielinski**  
Vorstand der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien,  
Präsident der Studiengruppe CECOG

# krebs:hilfe!



AUSTRIAN BREAST CANCER STUDY GROUP



5:2010



BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

## Level-1A-Evidenz beim metastasierten Brustkrebs

ExpertInnen aus Wien und Salzburg diskutierten im Rahmen eines Round Table Daten und Fakten zum neuen anti-angiogenetischen Therapiekonzept mit Bevacizumab bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Auf den folgenden Seiten sind die Ergebnisse des Gesprächs zusammengefasst.