



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

**Drei negative (?)Phase-III-Studien auf dem ASCO-Kongress 2013. Steht die
Angiogenesehemmung beim Glioblastom vor dem Aus?**

Weller, M ; Stupp, R ; Wick, W

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-89152>
Journal Article

Originally published at:

Weller, M; Stupp, R; Wick, W (2013). Drei negative (?)Phase-III-Studien auf dem ASCO-Kongress 2013. Steht die Angiogenesehemmung beim Glioblastom vor dem Aus? *Leading Opinions Hämatologie Onkologie*, 4:52-53.

Drei negative (?) Phase-III-Studien auf dem ASCO-Kongress 2013

Steht die Angiogenesehemmung beim Glioblastom vor dem Aus?

Glioblastome gehören zu den besonders stark vaskularisierten soliden Tumoren. Seit Jahren werden deshalb Konzepte der therapeutischen Angiogenesehemmung bei diesen Tumoren verfolgt. Auf dem ASCO-Kongress 2013 wurden drei Phase-III-Studien vorgestellt (CENTRIC, Abb. 1; AVAGlio, Abb. 2; RTOG 0825), die keinen Überlebensvorteil bei zusätzlicher Gabe von Cilengitide oder Bevacizumab in der Primärtherapie des Glioblastoms zusätzlich zu Strahlentherapie und Chemotherapie mit Temozolomid erzielten. Bedeutet das das Ende der Angiogenesehemmung bei dieser Tumorentität?

Die Standardtherapie für die meisten Patienten mit Glioblastom besteht aus Resektion, Strahlentherapie der erweiterten Tumorregion und begleitender Chemotherapie mit Temozolomid, gefolgt von Erhaltungs-Chemotherapie. In den letzten Jahren konzentrierten sich die Bemühungen um eine Verbesserung dieser Primärtherapie auf den zusätzlichen Einsatz von antiangiogenen Substanzen, die zuvor in der Rezidivsituation mit unterschiedlichem Erfolg als Monotherapie oder in Kombination getestet worden waren. Nachdem in den Vorjahren bereits Enzastaurin und Cediranib in randomisierten Phase-III-Studien im Rezidiv gescheitert waren, verfehlten jetzt auch Bevacizumab und Cilengitide in der Primärtherapie des Glioblastoms zumindest den Endpunkt der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Cilengitide ist ein Pentapeptid, das die RGD-Region der Liganden von Integrinen nachahmt und mit dem Ziel der Angiogenesehemmung als Antagonist der Integrine $\alpha\beta_3$ und $\alpha\beta_5$ entwickelt wurde. In Phase-II-Studien hatten sich Hinweise auf einen Dosisseffekt im



M. Weller, Zürich



R. Stupp, Zürich



W. Wick, Heidelberg

Entwicklung von Cilengitide zum Einsatz beim Glioblastom, sollte aber nicht zum Ende der Exploration von Antiintegrin-Strategien führen, weil sich die präklinische Rationale als überzeugend erwies und möglicherweise die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz ungünstig waren.

Rezidiv und in der Primärtherapie sowie eine präferenzielle Wirkung bei Patienten gezeigt, deren Tumor eine Promotormethylierung des O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase(MGMT)-Gens aufwies.

CENTRIC-Studie

Basierend auf diesen Studien wurde die randomisierte CENTRIC-Studie initiiert, bei der über 3.000 Patienten auf den MGMT-Status ihres Tumors getestet und 545 Patienten randomisiert wurden. Das mediane Überleben dieser prognostisch günstigen Subgruppe von Glioblastompatienten betrug 26,3 Monate mit oder ohne Cilengitide, eine relevante Toxizität des Integrin-Hemmstoffs wurde nicht beobachtet. Dieses Studienergebnis bedeutet das Ende der

AVAGlio-Studie und RTOG 0825

Zwei Studien untersuchten placebo-kontrolliert den Einsatz von Bevacizumab, eines Antikörpers gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), in der Primärtherapie des Glioblastoms: die von Roche initiierte AVAGlio-Studie und die amerikanische 0825-Studie der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Beide Protokolle waren ähnlich strukturiert mit kleinen Unterschieden, die Ergebnisse insgesamt sind ebenfalls ähnlich, wenngleich vor allem seitens der RTOG die Unterschiede betont wurden. Es zeigte sich ein deutlicher Effekt auf das progressionsfreie Überleben, der bei AVAGlio stärker ausgeprägt war (10,6 vs. 6,2 Monate) als bei RTOG 0825 (10,7 vs. 7,3 Monate).

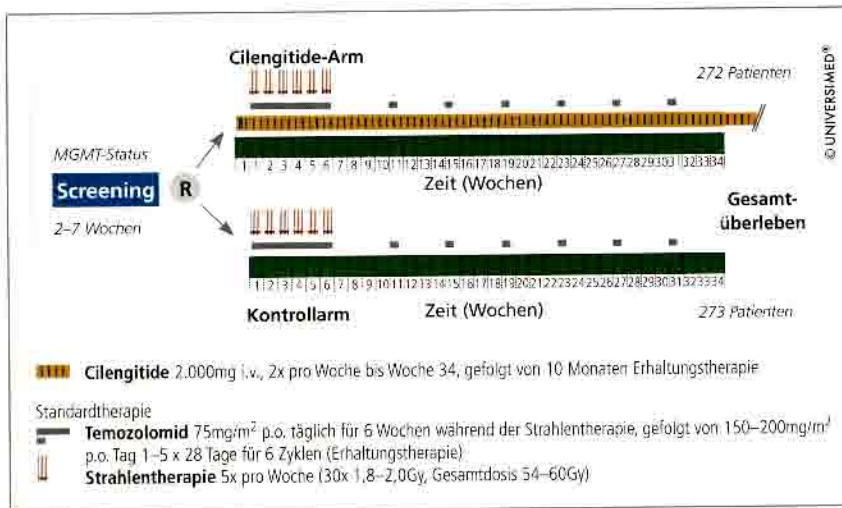


Abb. 1: CENTRIC-Studiendesign

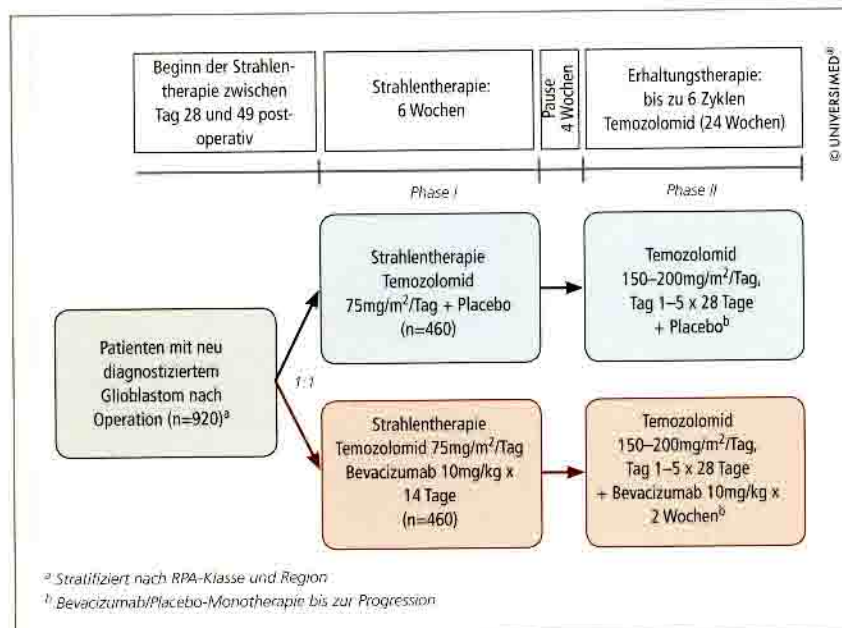


Abb. 2: AVAGlio-Studiendesign

Aufgrund unterschiedlicher statistischer Vorgaben des Studiendesigns wurde dieser Unterschied bei AVAGlio als positives Ergebnis und bei RTOG 0825 als negatives Ergebnis bewertet. Die Toxizität entsprach den Erwartungen und bisherigen Erfahrungen mit Bevacizumab in dieser Indikation und war nicht besorgniserregend, vaskuläre Ereignisse treten bei Bevacizumab-behandelten Patienten vermutlich vermehrt auf. Das Gesamtüberleben wurde in beiden Studien nicht positiv beeinflusst. Während in der AVAGlio-Studie betont wurde, dass die Therapie mit Bevacizumab die Lebensqualität für die Zeit der Progressionsfreiheit erhält, be-

richtete die RTOG-0825-Studiengruppe über frühe kognitive und die Lebensqualität beeinträchtigende Störungen bei progressionsfreien Patienten unter Bevacizumab-Therapie. Da diese Analysen bei AVAGlio verpflichtend waren, eine gute Adhärenz erreicht wurde und damit für einen grösseren Teil der Patienten vorliegen, sind sie als aussagekräftiger anzusehen als die Daten der RTOG, denn in dieser Studie war die Teilnahme an diesen Untersuchungen optional. Die unterschiedlichen Interpretationen der Wirkung von Bevacizumab in der Primärtherapie des Glioblastoms bedürfen dennoch einer Abstimmung zwischen den Datensät-

zen beider Studien, in der Hoffnung, dass eine gemeinsame Interpretation der beiden Studiengruppen erzielt werden kann.

Aktuell besteht für Bevacizumab eine Zulassung für die Behandlung des rezidierten Glioblastoms in zahlreichen Ländern der Welt, so in den USA, in Kanada und der Schweiz, nicht aber in der Europäischen Union, weil für das Rezidiv keine Daten aus einer kontrollierten Studie mit einem Bevacizumab-freien Kontrollarm vorliegen. Es bleibt offen, ob aufgrund der jetzt vorgelegten Daten der AVAGlio-Studie basierend auf der deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit Erhalt der Lebensqualität eine Zulassung für die Primärtherapie in Europa ausgesprochen wird. Für die USA ist das eher unwahrscheinlich.

Fazit

Bevacizumab bleibt eine hilfreiche Substanz und erweitert die Behandlungsoptionen beim Glioblastom. Bei Patienten mit einem Tumorrezidiv oder mit schnell wachsenden, grossen Tumoren mit ausgedehntem peritumoralem Ödem führt Bevacizumab oft und rasch, wenn auch nur vorübergehend, zu einer Linderung der Symptome und einer Besserung der Lebensqualität. Die Ergebnisse der vielen gescheiterten Phase-III-Studien der letzten Jahre zeigen aber, dass die Substanzentwicklung auf dem Gebiet der Angiogenesehemmung beim Glioblastom offenkundig nicht optimal verlaufen ist und dass wiederholt unsichere Signale aus unkontrollierten Phase-II-Studien überinterpretiert wurden.

- Autoren:
- Prof. Dr. med. Michael Weller
Klinik für Neurologie
UniversitätsSpital Zürich
 - Prof. Dr. med. Roger Stupp
Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich
 - Prof. Dr. med. Wolfgang Wick
Abteilung Neuroonkologie
Neurologische Klinik und
Nationales Tumorzentrum
Universitätsklinik Heidelberg