

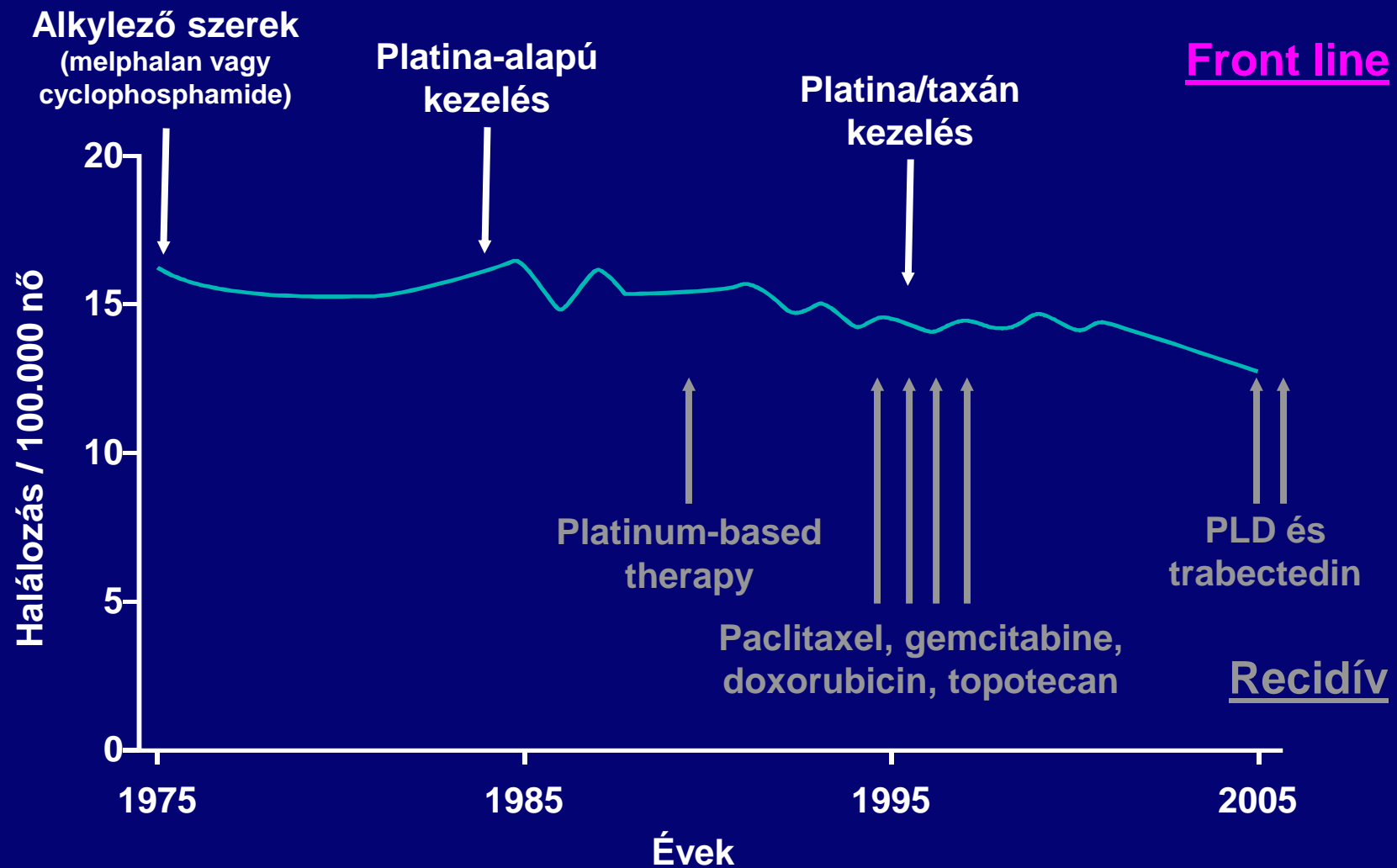
Az előrehaladott petefészek- daganat új kezelési lehetősége

A rosszindulatú petefészekrák várható 5 éves túlélése a diagnózis idején

A III és IV stádiumú betegek több mint 50%-a meghal 5 éven belül

Tumor stádium	Betegek aránya a diagnózis idején (%)	5 éves túlélés (%)
I	28	
A	13	90
B	1	86
C	14	83
II	8	
A	2	71
B	2	66
C	4	71
III	50	
A	3	47
B	6	42
C	41	33
IV	13	19

A petefészekrákos halálozásban csak minimális javulás volt észlelhető – több mint 15 éve nincs új front-line kezelés



A petefészekrák elsődleges ellátása¹

A műtétet követően a standard kemoterápia a carboplatin/taxán kombináció

Újonnan felfedezett petefészekrák

Elsődleges műtét (cél az optimális tumor „debulking”): a műtét után nem marad vissza reziduális tumor - R0 rezekció, 1 cm-nél kisebb reziduális tumor

- „Kuratív műtét”: Laparotomia/TAH/BSO (st IA, IB vagy IC) vagy USO
- Cytoreductiv műtét (ahol lehetséges, optimális „debulking”) II, III vagy IV stádiumokban
- Neoadjuváns kemoterápia, ill. „primér intervallum cytoredukció” jöhet szóba az inoperábilis III/IV stádiumú betegeknél

St IA vagy IB,
low grade

Megfigyelés

St IA vagy IB,
medium grade

Megfigyelés, v.
carboplatin/
taxán x3–6

St IA vagy IB,
high grade

i.v. carboplatin/
taxán x3–6

St IC,
bármely grade

i.v. carboplatin/
taxán x3–6

St II, III vagy IV,
bármely grade

i.v. carboplatin/
taxán x6–8 vagy
i.p. kemoterápia

TAH = total abdominal hysterectomy; BSO = bilateral salphingo-oophorectomy; USO = unilateral salphingo-oophorectomy; i.v. = intravénás; i.p. = intraperitoneális
1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Epithelial Ovarian Cancer (including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer). 2009

Front-line bevacizumab kezelés petefészekrákban

GOG-0218
ICON-7

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer

Timothy J. Perren, M.D., Ann Marie Swart, M.D., Jacobus Pfisterer, M.D.,
Jonathan A. Ledermann, M.D., Eric Pujade-Lauraine, M.D., Gunnar Kristensen, M.D.,
Mark S. Carey, M.D., Philip Beale, M.D., Andrés Cervantes, M.D.,

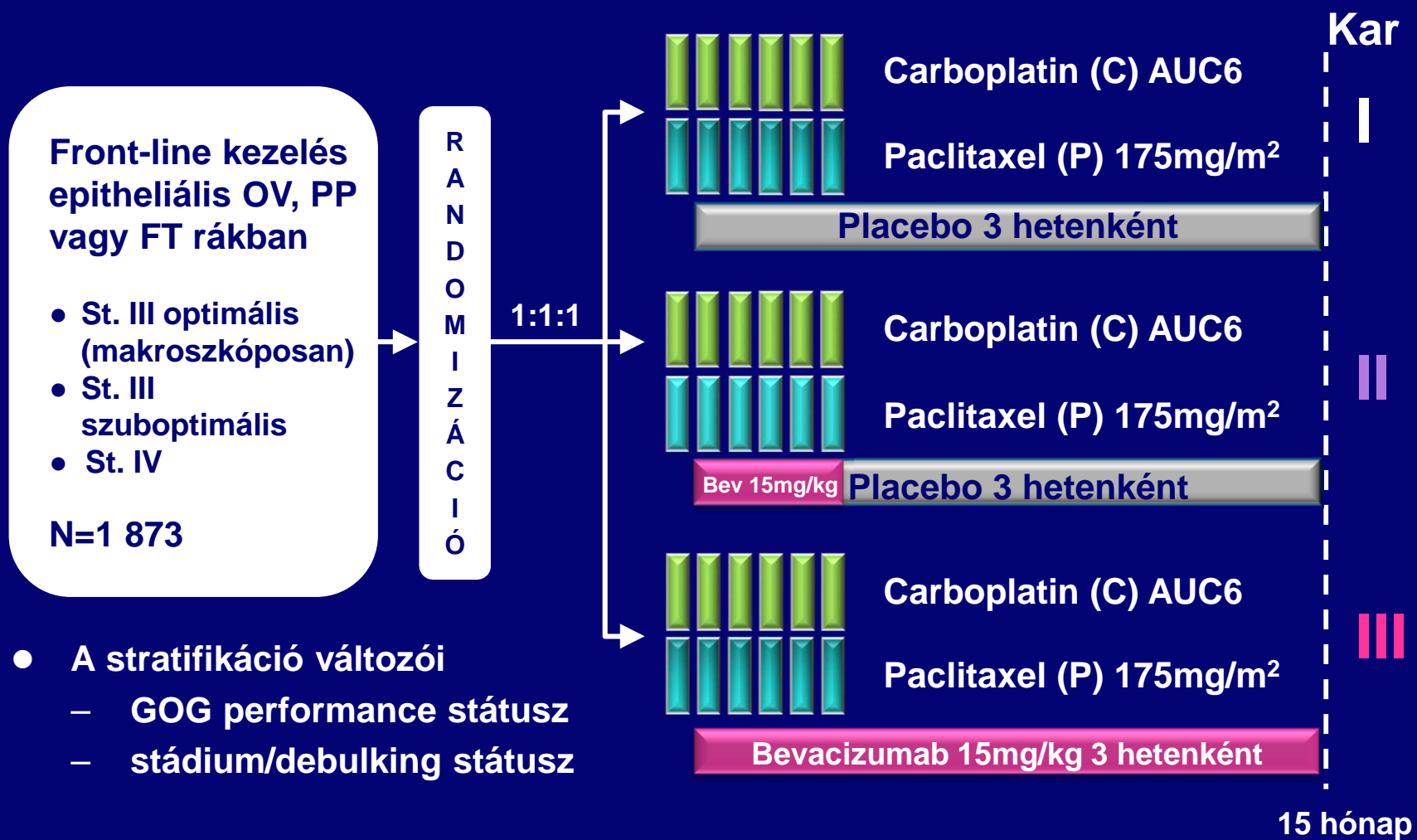
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer

Robert A. Burger, M.D., Mark F. Brady, Ph.D., Michael A. Bookman, M.D.,
Gini F. Fleming, M.D., Bradley J. Monk, M.D., Helen Huang, M.S.,
Robert S. Mannel, M.D., Howard D. Homesley, M.D., Jeffrey Fowler, M.D.,
Benjamin E. Greer, M.D., Matthew Boente, M.D., Michael J. Birrer, M.D., Ph.D.,
and Sharon X. Liang, M.D., for the Gynecologic Oncology Group*

GOG-0218: randomizált, kettős vak, Fázis III vizsgálat



OV = ovárium PP = primér peritoneális
 FT = méhkürt; Bev = bevacizumab

GOG-0218: beválasztási kritériumok

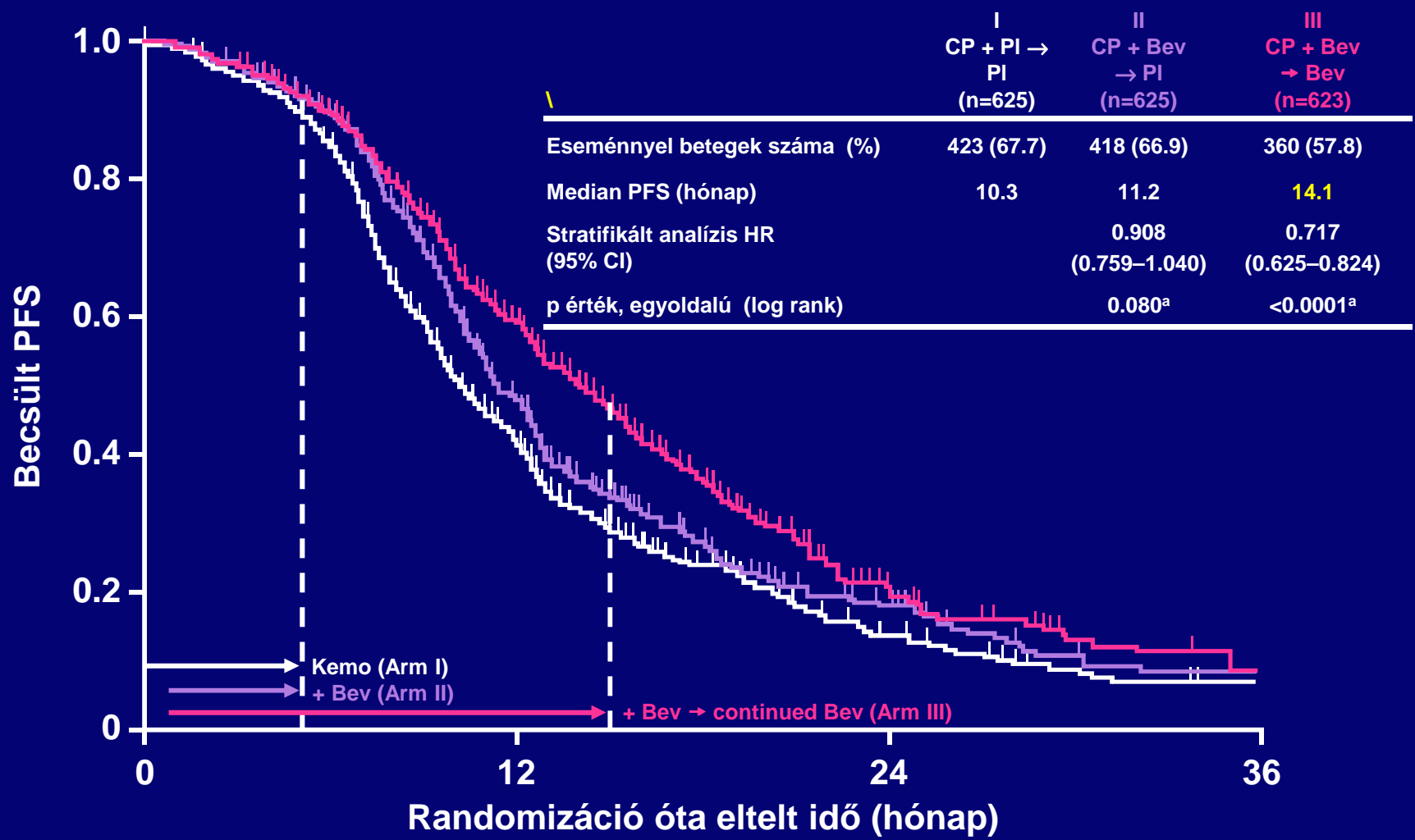
- Szövettanilag igazolt OV, PP, vagy FT rák
- **Maximális debulking műtétet követően: St. III optimális műtét (makroszkópos, maradéktumor ≤ 1 cm), vagy szuboptimális műtét (>1 cm), illetve St. IV**
- Előzetesen kemoterápiát nem kaptak
- A kezdeti műtét után 1-12 héten belül
- GOG performance státusz 0–2
- Jelentős érrendszeri betegség nincs az anamnézisben
- Nincs parenterális táplálást szükségessé tevő bélelzáródás
- Aláírt beleegyező nyilatkozat

GOG-0218: a három kar kiindulási jellemzői homogének voltak

Jellemzők (%)	I kar CP + PI (n=625)	II kar CP + B15 → PI (n=625)	III kar CP + B15 → B15 (n=623)
Életkor (tartomány)	60 (25–86)	60 (24–88)	60 (22–89)
GOG PS 0/1/2, %	50/44/7	50/43/6	49/43/8
Stádium/maradék méret %			
III optimális (makroszkópos)	35	33	35
III szuboptimális	41	41	39
IV	25	26	27
Szövettan %			
Szerozus	87	84	84
Endometrioid	3	2	4
Világos sejtes	2	4	3
Mucinózus	1	<1	1
Tumor grade, %			
1/2/3*	5/15/66	4/12/70	3/15/69
Nem specifikus/függőben	14	14	14

*Grade 3 –ban szerepelt az összes világossejtes tumor
A százalék nem pontosan 100% a kategóriák kerekítése miatt

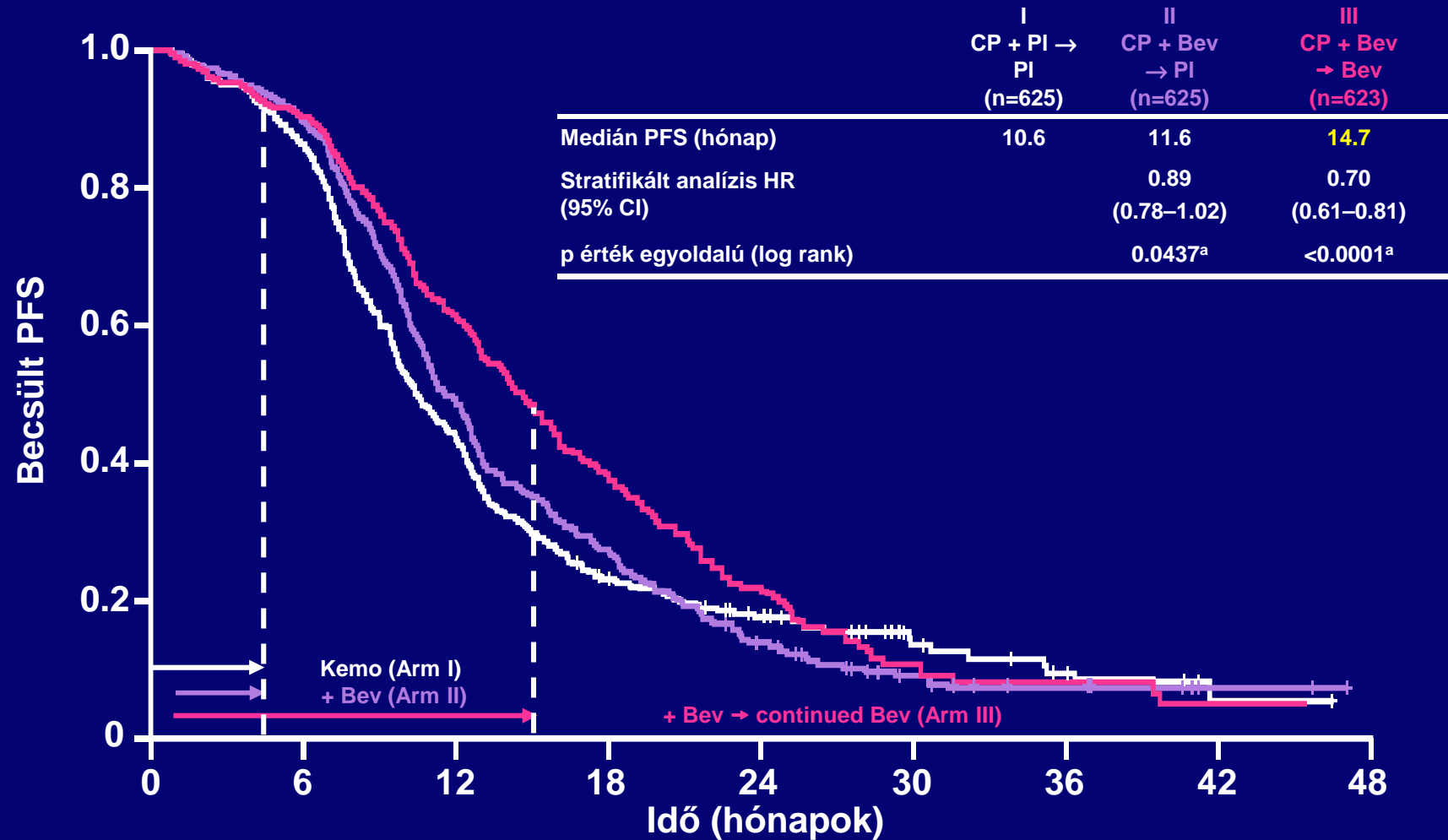
GOG-0218: a standard kemoterápiához képest a folyamatos bevacizumabbal jelentősen meghosszabbodott a PFS



*p értékhatar = 0.0116

GOG-0218: a standard kemoterápiához képest a folyamatos bevacizumab kezeléssel jelentősen meghosszabbodott a PFS

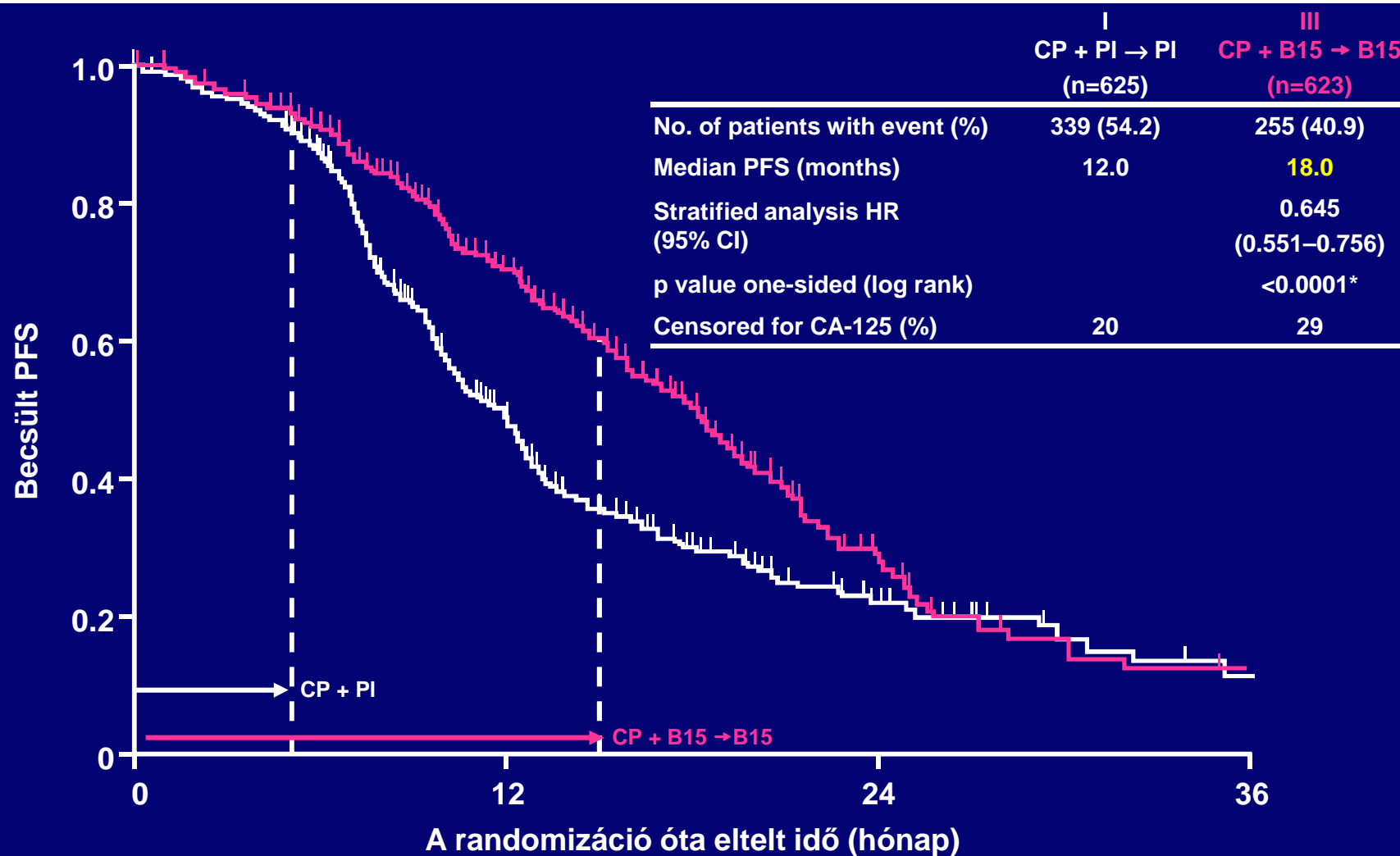
SmPC
adatok



*p értékhatár = 0.0116

Avastin Summary of Product Characteristics
Roche, data on file

GOG-0218: folyamatos bevacizumab adással jelentősen meghosszabbodott a PFS a standard kemoterápiához képest (cenzorált CA-125 és NPT esetekben)

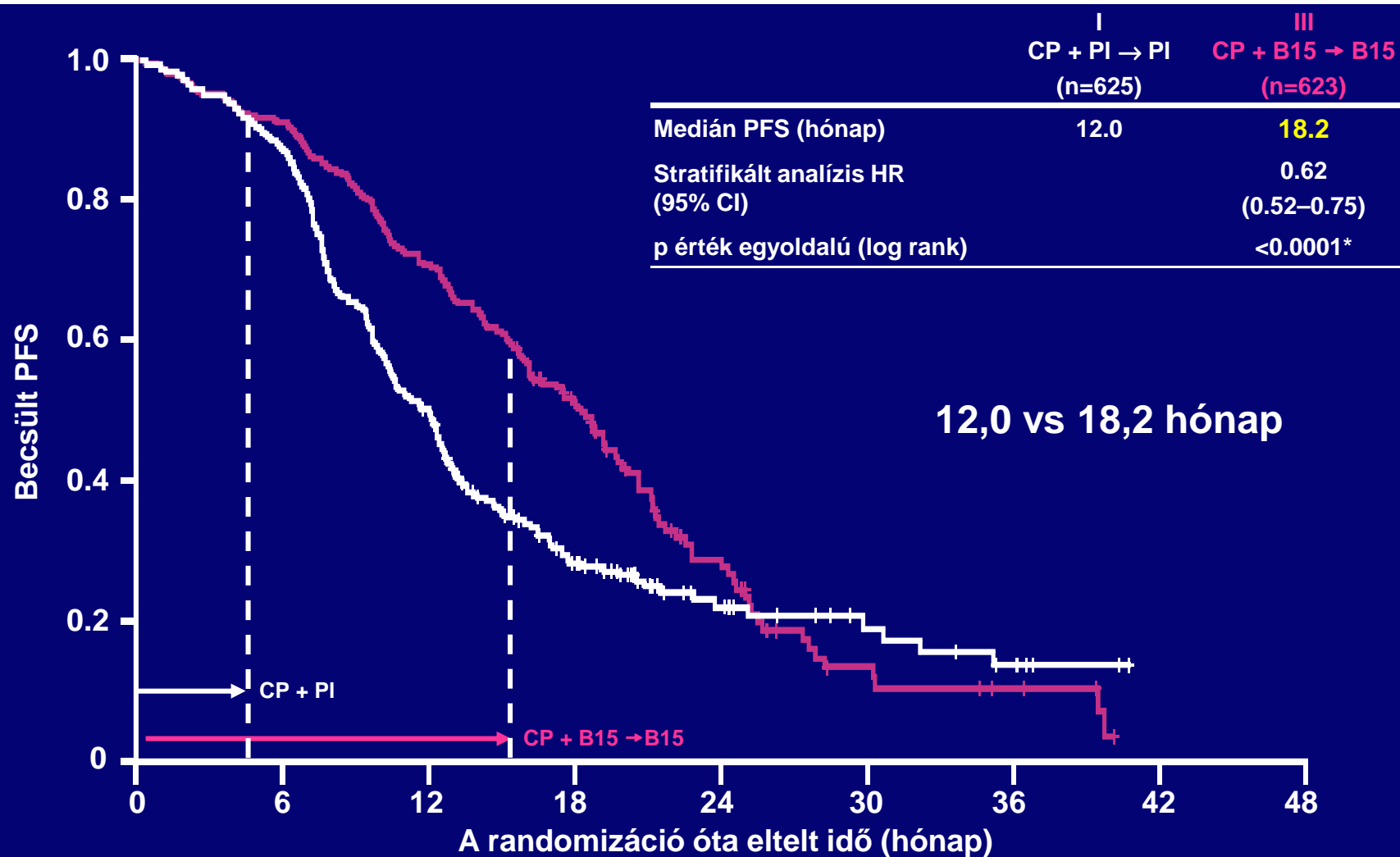


*p értékhatar = 0.0116

Roche, data on file
Burger, et al. ASCO 2010

GOG-0218: folyamatos bevacizumab adással jelentősen meghosszabbodott a PFS a standard kemoterápiához képest (cenzorált CA-125 és NPT esetekben)

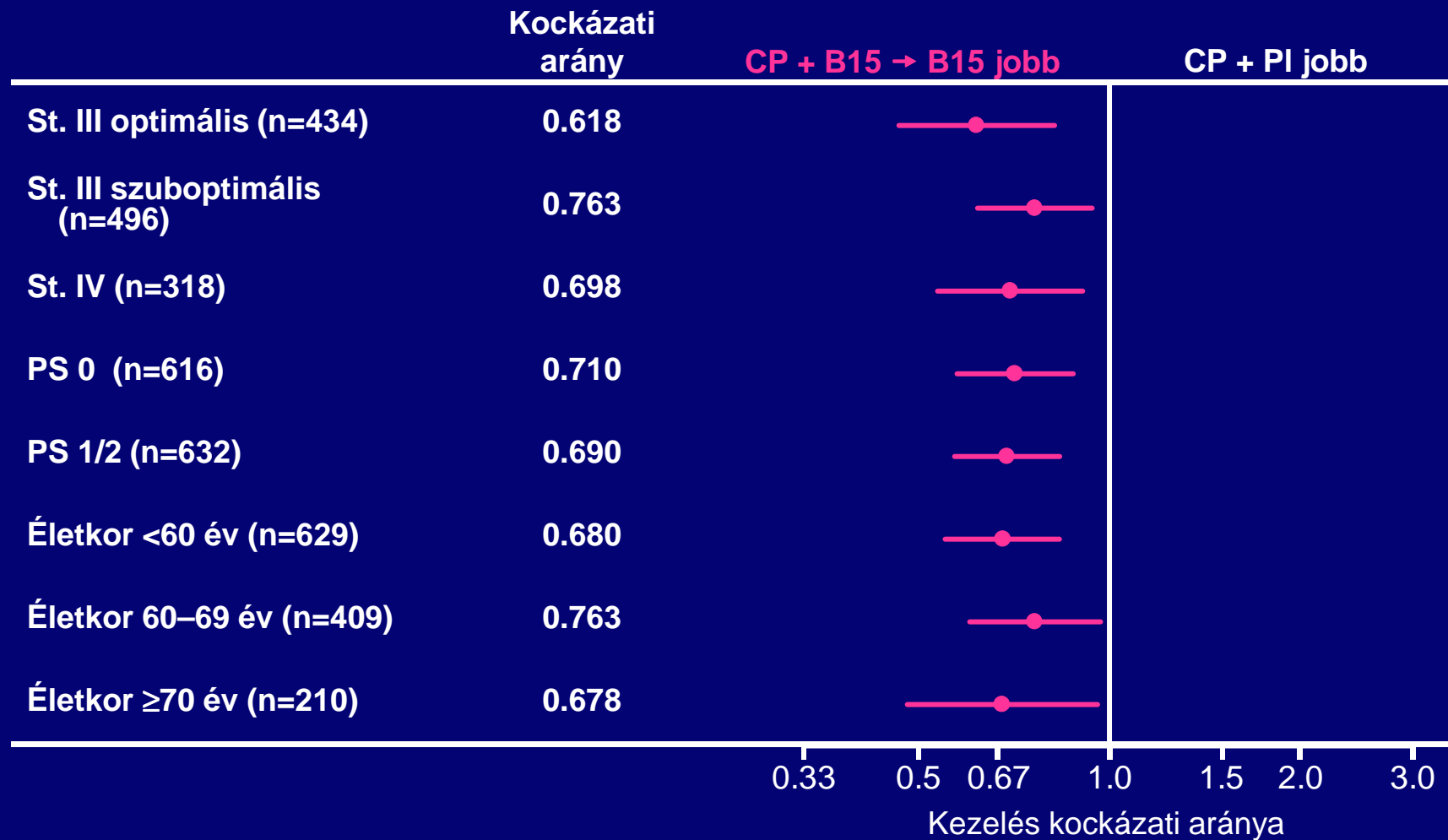
SmPC
adatok



*p értékhatar = 0.0116

Avastin Summary of Product Characteristics; Roche, data on file

GOG-0218: folyamatos bevacizumab kezeléssel minden betegcsoportban konzekvensen javult a PFS



GOG-0218: OS adatok (az események 36%-a áll rendelkezésre)

	I kar CP + PI (n=625)	II kar CP + B15 → PI (n=625)	III kar CP + B15 → B15 (n=623)
Halál, n (%)	156 (25.0)	150 (24.0)	138 (22.2)
Medián túlélés (hónap)	39.4	37.9	43.4
HR = kockázati arány (95% CI)		1.14 (0.95–1.37)	0.90 (0.74–1.08)
p		0.0809	0.1253

GOG-0218: a mellékhatások megegyeznek a bevacizumab eddig ismert mellékhatásaival

Mellékhatás (grade, ha korlátozott), n (%)	I kar CP + PI (n=601)	II kar CP + B15 → PI (n=607)	III kar CP + B15 → B15 (n=608)
Gasztrointesztinális* (grade ≥2)	7 (1.2)	17 (2.8)	16 (2.6)
Hypertenzió (grade ≥2)	43 (7.2) [‡]	100 (16.5) [‡]	139 (22.9) [‡]
Proteinuria (grade ≥3)	4 (0.7)	4 (0.7)	10 (1.6)
Fájdalom(grade ≥2)	250 (41.7) [‡]	252 (41.5) [‡]	286 (47.1) [‡]
Neutropenia (grade ≥4)	347 (57.7)	384 (63.3)	385 (63.3)
Lázás neutropenia	21 (3.5)	30 (4.9)	26 (4.3)
Vénás thromboembólia	35 (5.8)	32 (5.3)	41 (6.7)
Arteriás thromboembólia	5 (0.8)	4 (0.7)	4 (0.7)
Központi idegrendszeri vérzés	0	0	2 (0.3)
Nem közp. idegrendszeri vérzés (grade ≥3)	5 (0.8)	8 (1.3)	13 (2.1)
RPLS	0	1 (0.2)	1 (0.2)

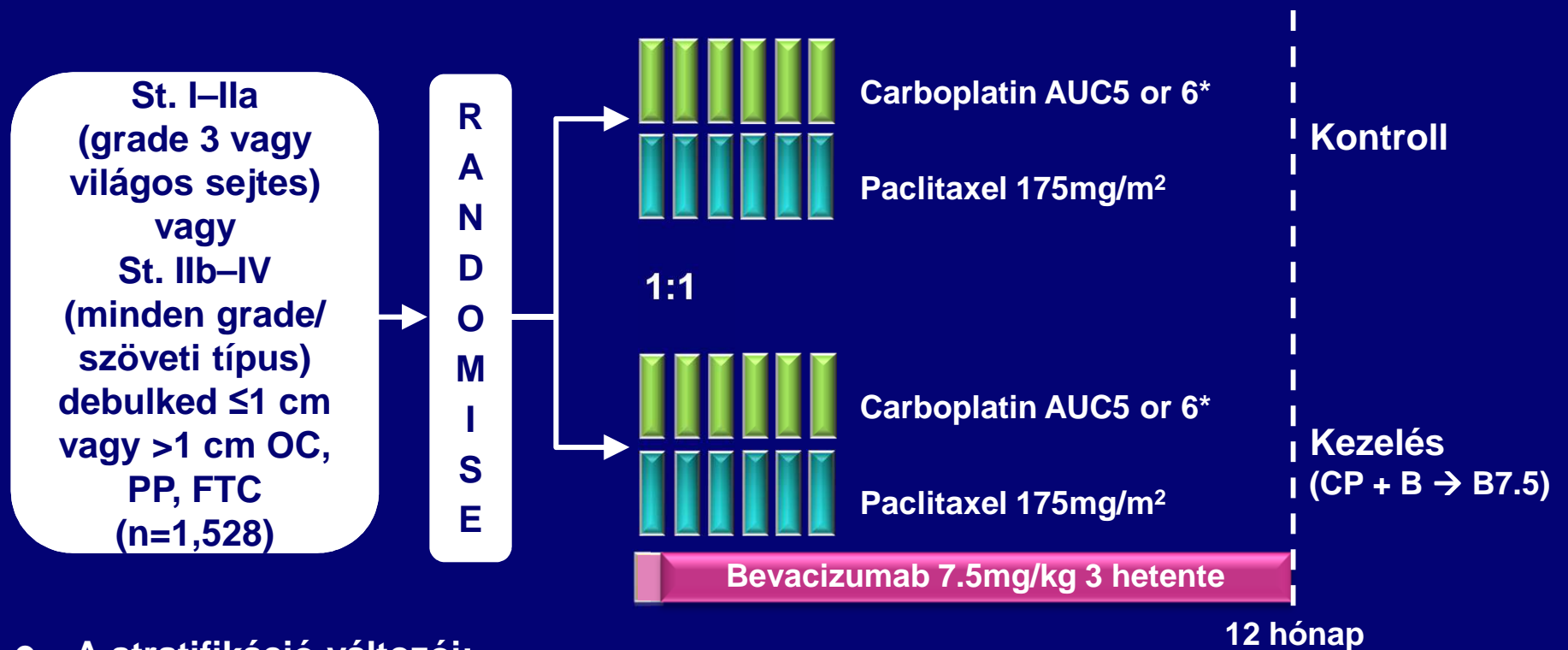
*Perforáció/fisztula/nekrosis/csurgás

‡p<0.05; RPLS = reversible posterior leucoencephalopathy syndrome

GOG-0218: összefoglalás

- **A GOG-0218 vizsgálat elsődleges végpontja teljesült: a front-line kezeléssel nőtt a PFS előrehaladott petefészekrákban**
 - A vizsgálók, és a független értékelések szerint egyaránt a CP + bevacizumab → után a 15 hónapig adott bevacizumab 15mg/kg folytatólagos kezelés (III kar) statisztikailag jobb PFS-el járt, mint a CP (I kar) önmagában
- **A mellékhatások általánosságban kezelhetők, a bevacizumab biztonságossági profilja megegyezik az egyéb daganatokban megfigyelttel**
- **A CP + bevacizumab → után 15 hónapig adott folytatólagos 15 mg/kg bevacizumab monoterápia az előrehaladott petefészekrák front-line kezelési standardja lehet**

ICON7: randomizált, nyílt, Fázis III vizsgálat



- A stratifikáció változói:
- A stádium és a debulking műtét kiterjedése: I–III debulked ≤1cm vs St. I–III debulked >1cm vs St. IV és inoperábilis St. III
- A kezelés elkezdésének ideje: ≤ vs > 4 héttel a műtét után
- GCIG csoport (*az AUC dózis 5 [AGO, NSGO, GINECO] vagy 6 lehet)

ICON7: jól kiegyensúlyozott kiindulási jellemzők

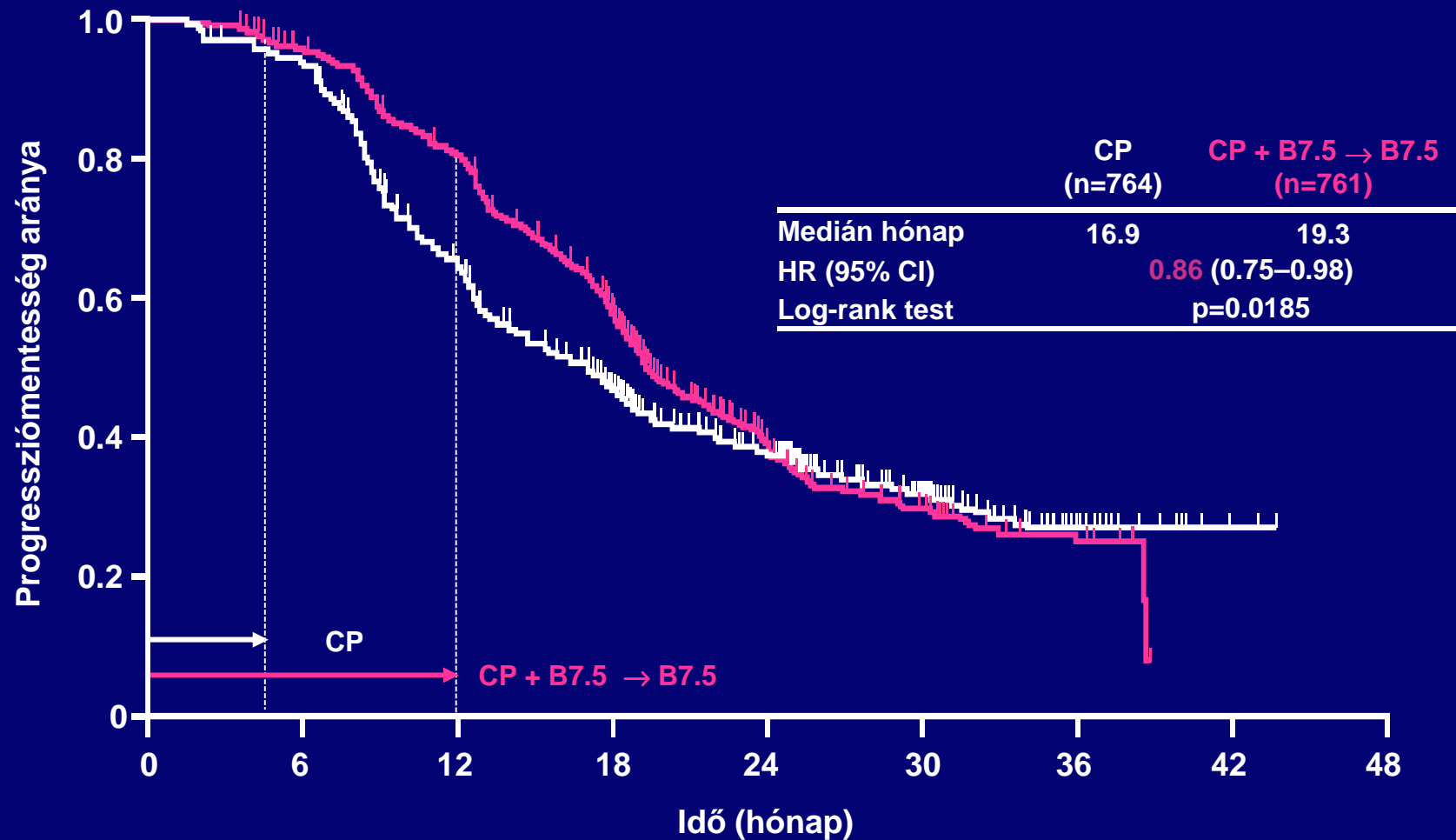
Jellemző	CP (n=764)	CP + B7.5 → B7.5 (n=764)
Medián életkor (tartomány)	57 (18–81)	57 (24–82)
ECOG PS, n (%)		
0	358 (47)	334 (45)
1	354 (47)	366 (49)
2	43 (6)	45 (6)
Daganat kiindulása, n (%)		
Petefészek	667 (87)	673 (88)
Méhkürt	29 (4)	27 (4)
Primér peritoneális	56 (7)	50 (6)
Több helyről kiinduló	12 (2)	14 (2)
Szövettan		
Szeroszus	529 (69)	525 (69)
Világos sejtes	60 (8)	67 (9)
Endometrioid	57 (7)	60 (8)
Mucinoid	15 (2)	19 (2)
Kevert / egyéb	103 (13)	93 (12)
Grade, n (%)		
1	56 (7)	41 (5)
2	142 (19)	175 (23)
3	556 (74)	538 (71)
Ismeretlen	10	10

ICON7: jól kiegyensúlyozott kiindulási jellemzők (folytatás)

Jellemzők, n (%)	CP (n=764)	CP + B7.5 → B7.5 (n=764)
FIGO stádium, n (%)		
I/IIA	75 (10)	67 (9)
IIB–IIIB	160 (21)	155 (20)
IIIC/IV	529 (69)	542 (71)
Debulking műtét		
maradéktumor ≤1 cm	552 (74)	559 (74)
maradéktumor >1 cm	195 (26)	192 (26)
Nem történt műtét	17 (2)	13 (2)
FIGO stádium és maradék*		
St. I–III (≤1 cm)	508 (66)	518 (68)
St. I–III (>1 cm)	150 (20)	140 (18)
St. III (inoperable)/IV	106 (14)	106 (14)
A kemoterápia elkezdésének ideje*		
≤4 héttel a műtét után	328 (43)	326 (43)
>4 héttel a műtét után	436 (57)	438 (57)

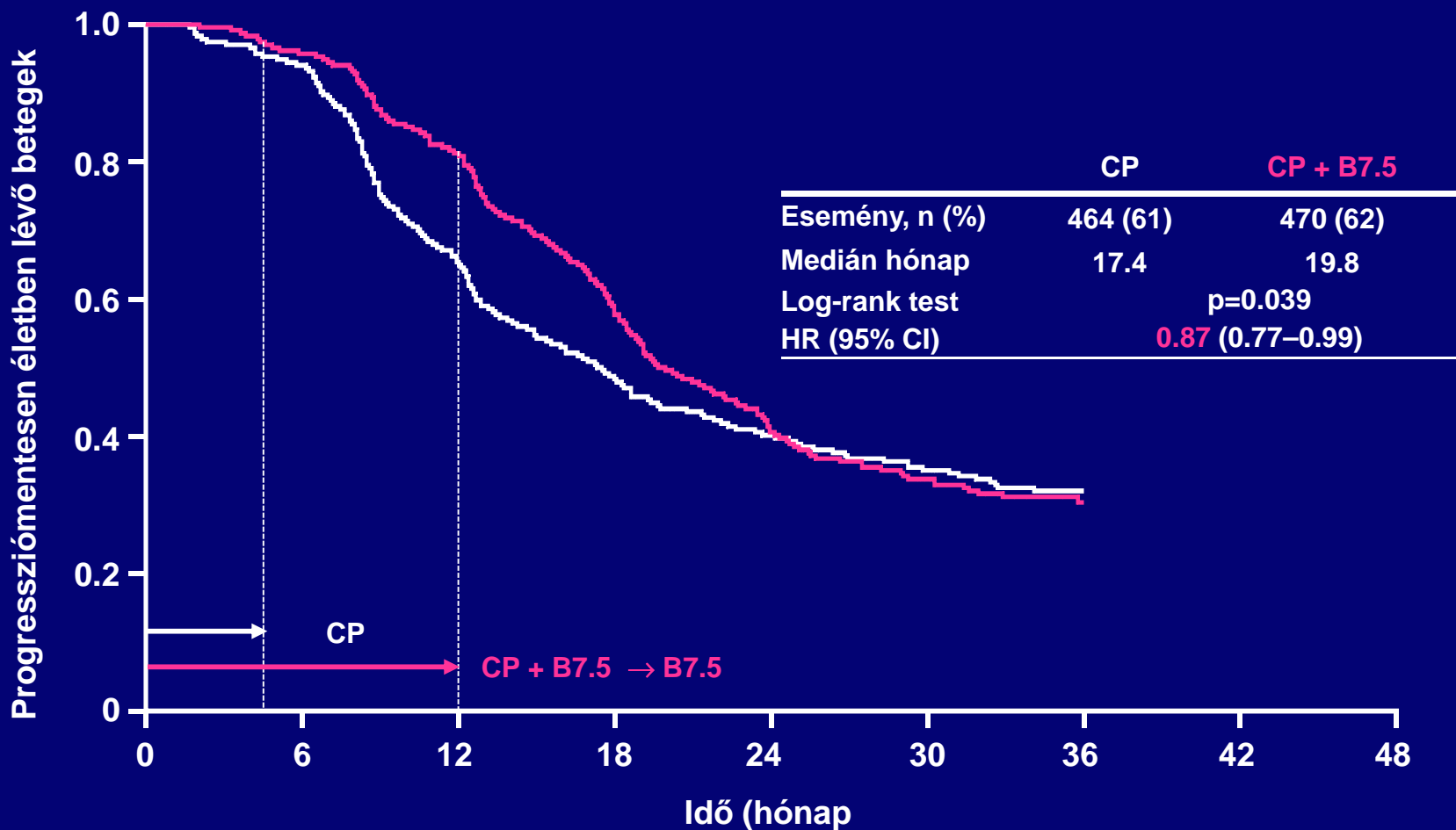
*Stratifikációs változók

ICON7: A bevacizumab folytatásával a standard kemoterápiához képest lényegesen megnőtt a PFS*



*A cut-off időpontja: November 30, 2010
Roche, data on file; Avastin Summary of Product Characteristics

ICON7: a bevacizumab folytatásával a standard kemoterápiához képest lényegesen megnőtt a PFS – frissített analízis



Betegszám	0	6	12	18	24	30	36	42	48
CP	764	693	474	350	221	114	39	5	0
CP + B7.5	764	716	599	430	229	107	27	1	0

ICON7: a bevacizumab folytatásával minden betegcsoportban PFS előny észlelhető

Origin of cancer	No. of events/no. of patients		HR	Hazard ratio (fixed)	
	Research	Control			
Age	<60	202/449	210/450	0.84	
	60-69	134/242	142/237	0.76	
	≥70	31/73	40/77	0.82	
ECOG PS	0	154/334	145/358	1.01	
	1	175/366	210/354	0.66	
	2	27/45	31/43	0.78	
Histology	Serous	274/525	278/529	0.85	
	Mucinous	12/19	10/15	0.77	
	Endometrioid	26/60	25/57	0.81	
	Clear cell	22/67	22/60	0.90	
FIGO	I	6/54	9/65	0.73	
	II	14/83	19/80	0.72	
	III	277/523	290/522	0.79	
	IV	70/104	74/97	0.69	
Residual disease	Optimal (≤1 cm)	226/559	233/552	0.87	
	Suboptimal (>1cm)	131/192	145/195	0.68	
Grade	Grade 1	10/41	16/56	0.76	
	Grade 2	86/175	77/142	0.77	
	Grade 3	267/538	294/556	0.81	

Age: Trend p=0.69, interaction p=0.83; ECOG: Trend p=0.027, interaction p=0.022
 Histology: Interaction test p=0.085; FIGO: Trend p=0.71, interaction p=0.91
 Residual disease: Trend p=0.10; Grade: Trend p=0.76, interaction p=0.95

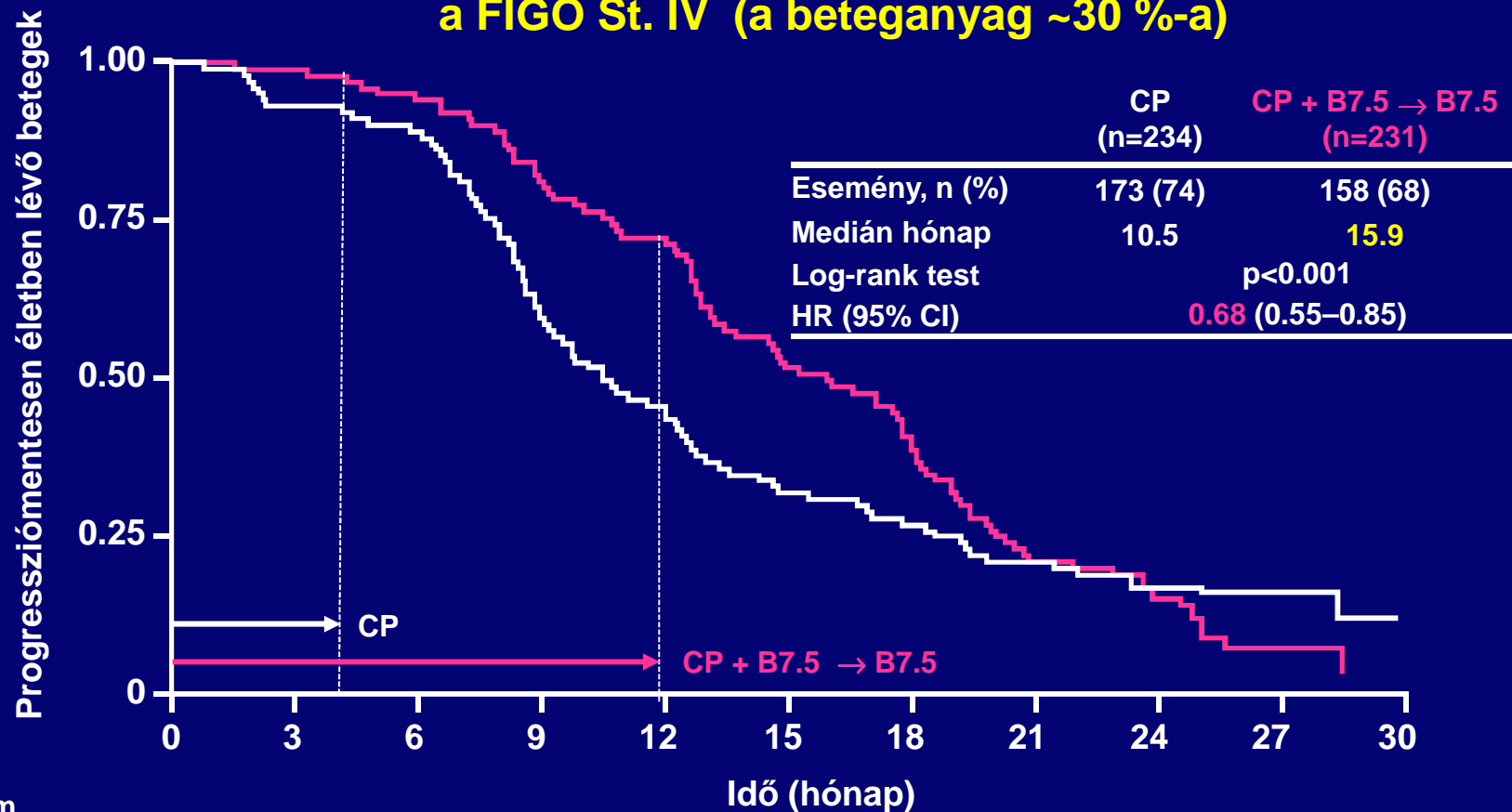
CP + B7.5 → B7.5 better

CP better

ICON7: a high-risk alcsoport PFS analízise

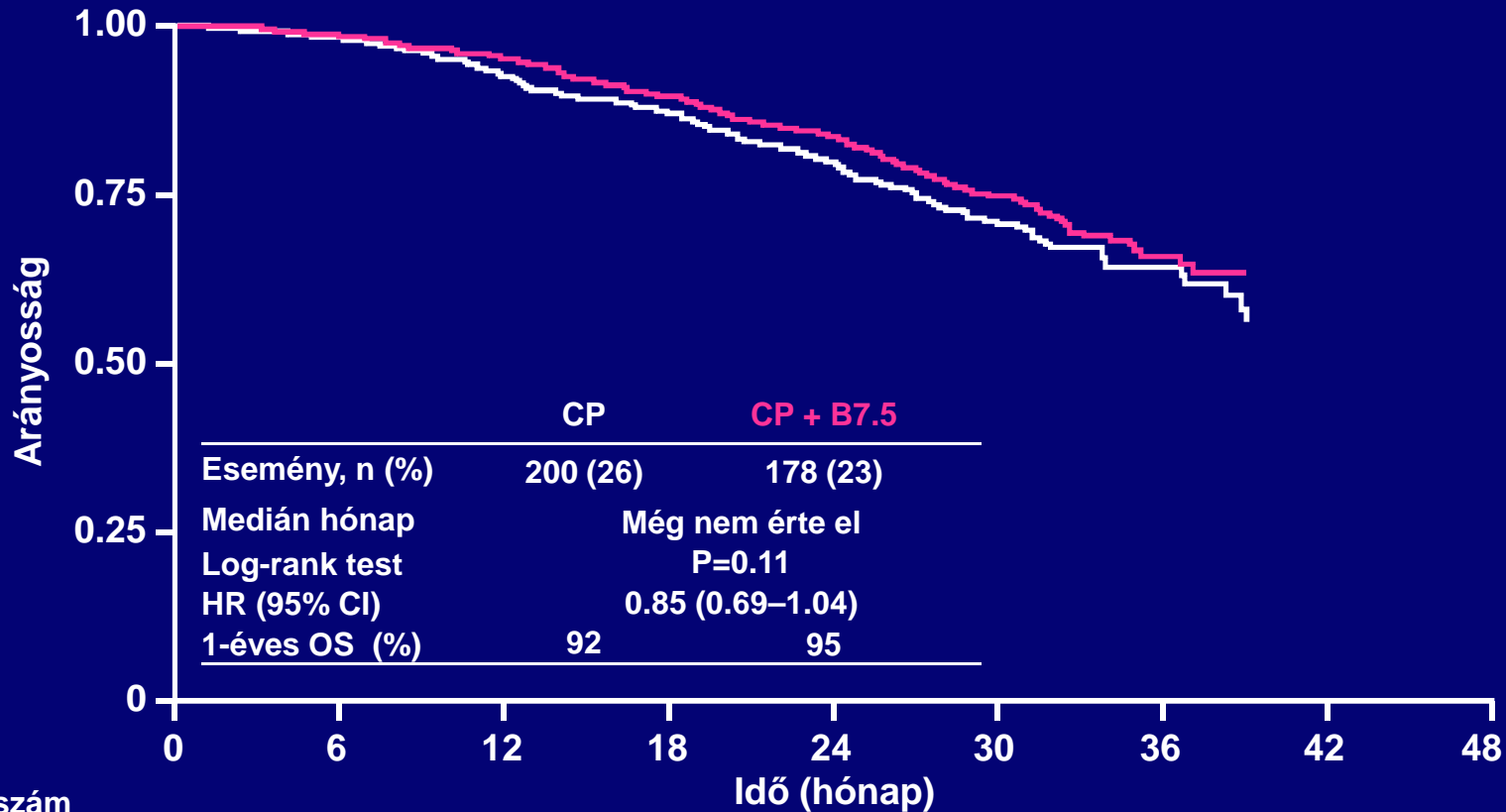
5,4 hónap

A FIGO St. III (>1cm-nál nagyobb maradék tumor esetén) és a FIGO St. IV (a beteganyag ~30 %-a)



Betegszám	CP	CP + B7.5 → B7.5
0	234	231
3	205	213
6	98	159
9	36	56
12	14	10
15	2	1
18		
21		
24		
27		
30		

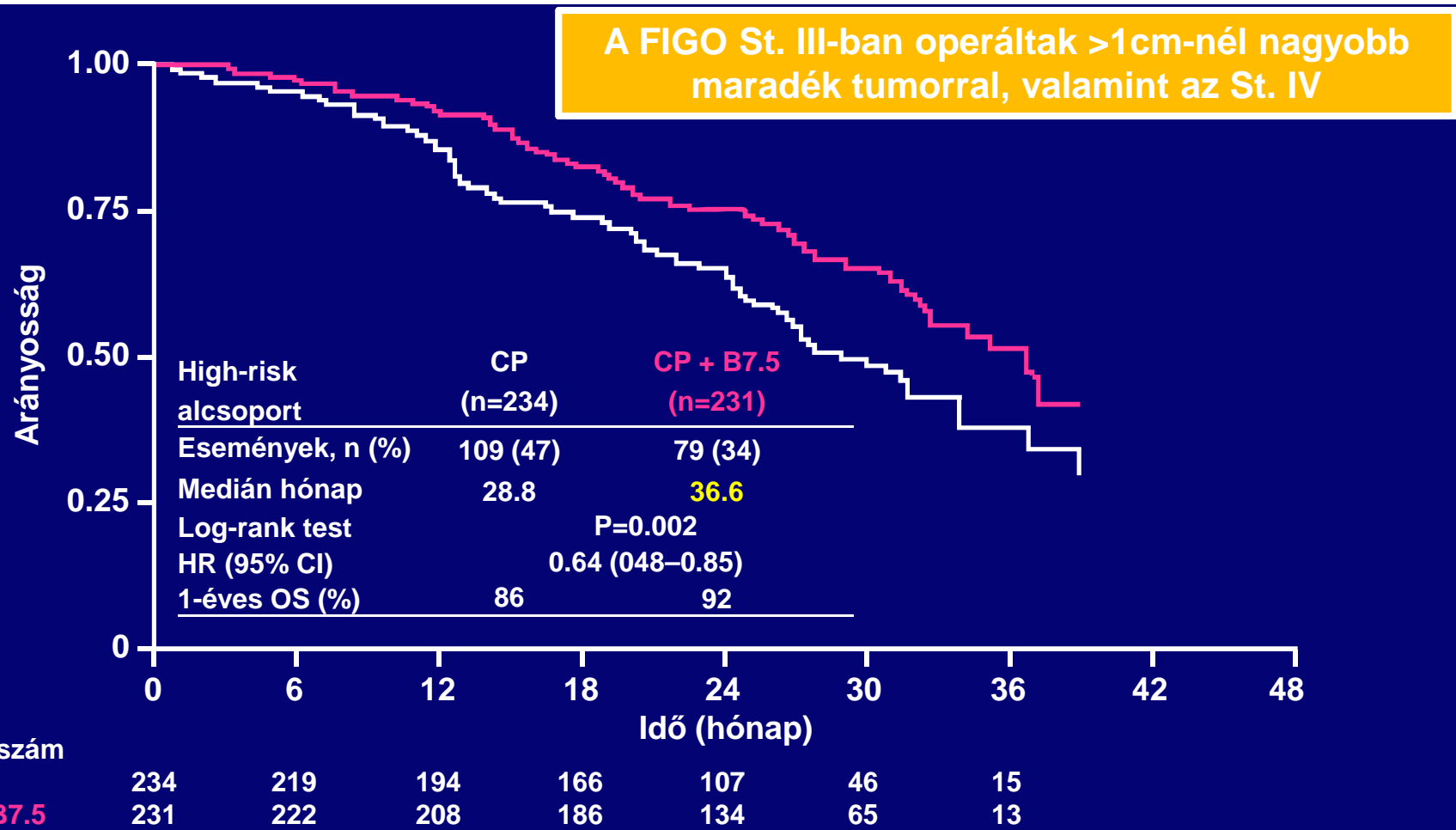
ICON7: a teljes túlélés interim analízise (az adatok még éretlenek a végleges értékeléshez)



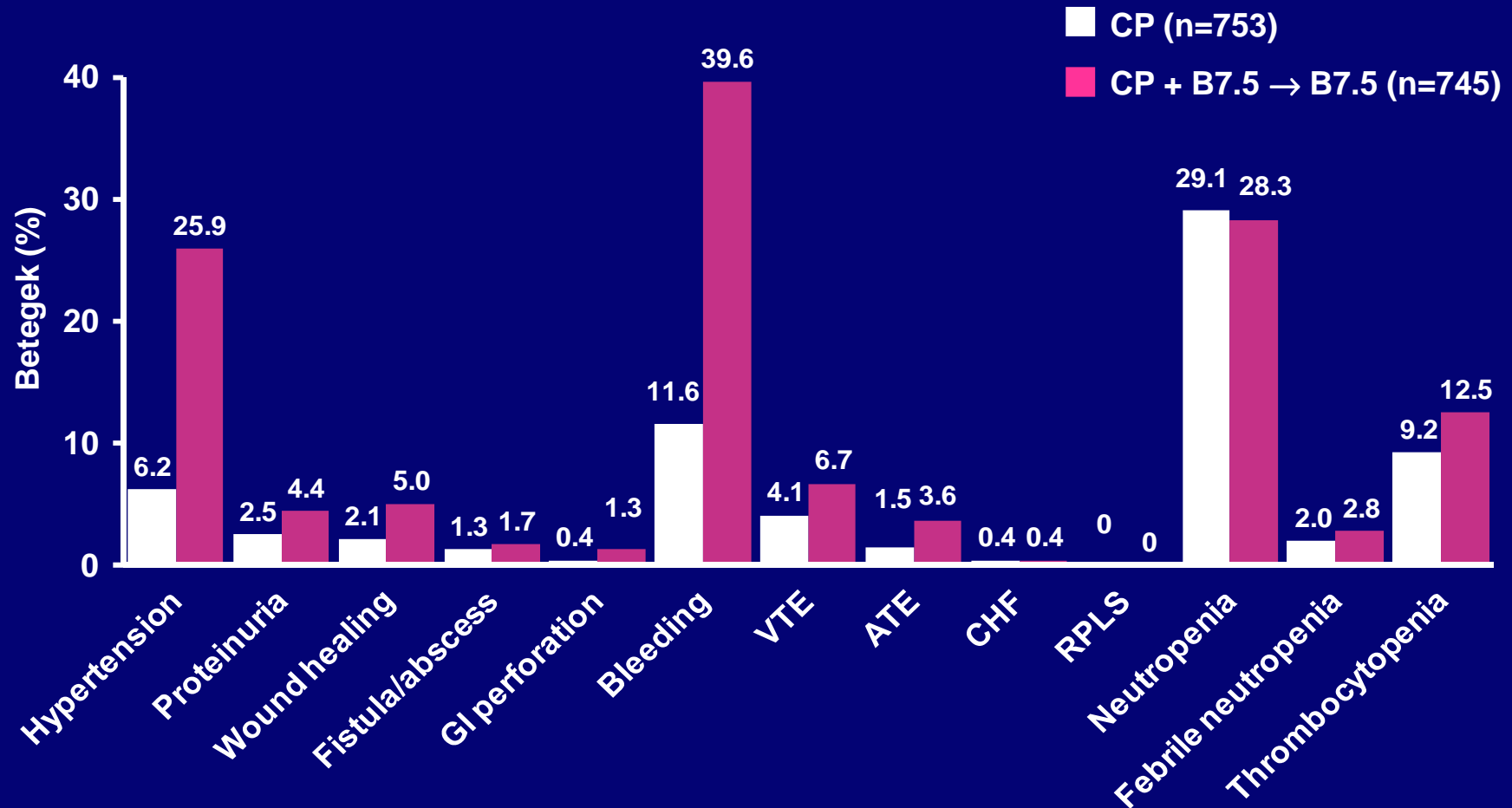
Betegszám	0	6	12	18	24	30	36	42	48
CP	764	724	672	623	421	212	71	6	0
CP + B7.5	764	737	702	657	459	228	69	4	0

*Az előírások szerint még éretlen adatokon alapuló OS számítás (a szükséges 715 eseményből csak 378, azaz 53% következett be) Kristensen, et al. ASCO 2011

ICON7: A high-risk alcsoport teljes túlélése 36,6 hónap a folyamatosan adott bevacizumab kezelés mellett

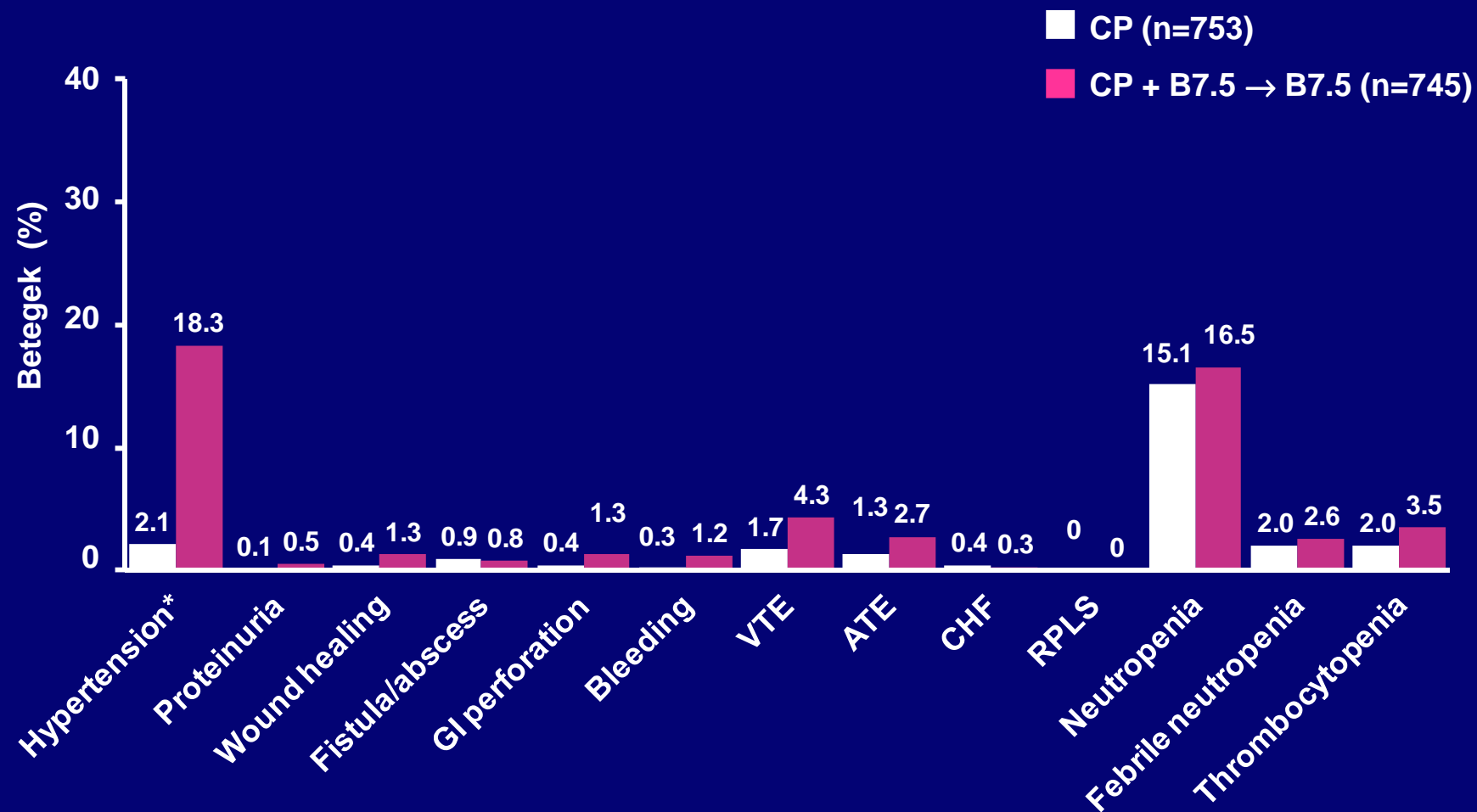


ICON7: a mellékhatások (összes grade)



ATE = arteriás thromboembolia; CHF = congestive heart failure
RPLS = reversible posterior leucoencephalopathy syndrome
VTE = vénás thromboembolia

ICON7: a grade ≥ 3 mellékhatások



*Grade ≥ 2

Perren, et al. ESMO 2010

Összefoglalás

- **Az ICON7 eredményei alátámasztják a GOG-0218 vizsgálat eredményeit: a kemoterápiával együtt adott front-line bevacizumab, majd a monoterápiában folytatott bevacizumab kezelés meghosszabbítja a petefészekrákos nők PFS-ét¹⁻³**
- **A GOG-0218 adatai, valamint az ICON7 high-risk alcsoport adatai alátámasztják a bevacizumab használatát maradék tumoros, előrehaladott petefészekrákos betegeknél**
- **A bevacizumab kezelés jól kontrollálható mellékhatásokkal jár**
- **A CP + bevacizumab → bevacizumab monoterápia folytatás az előrehaladott petefészekrák standard kezelésévé kell váljon**

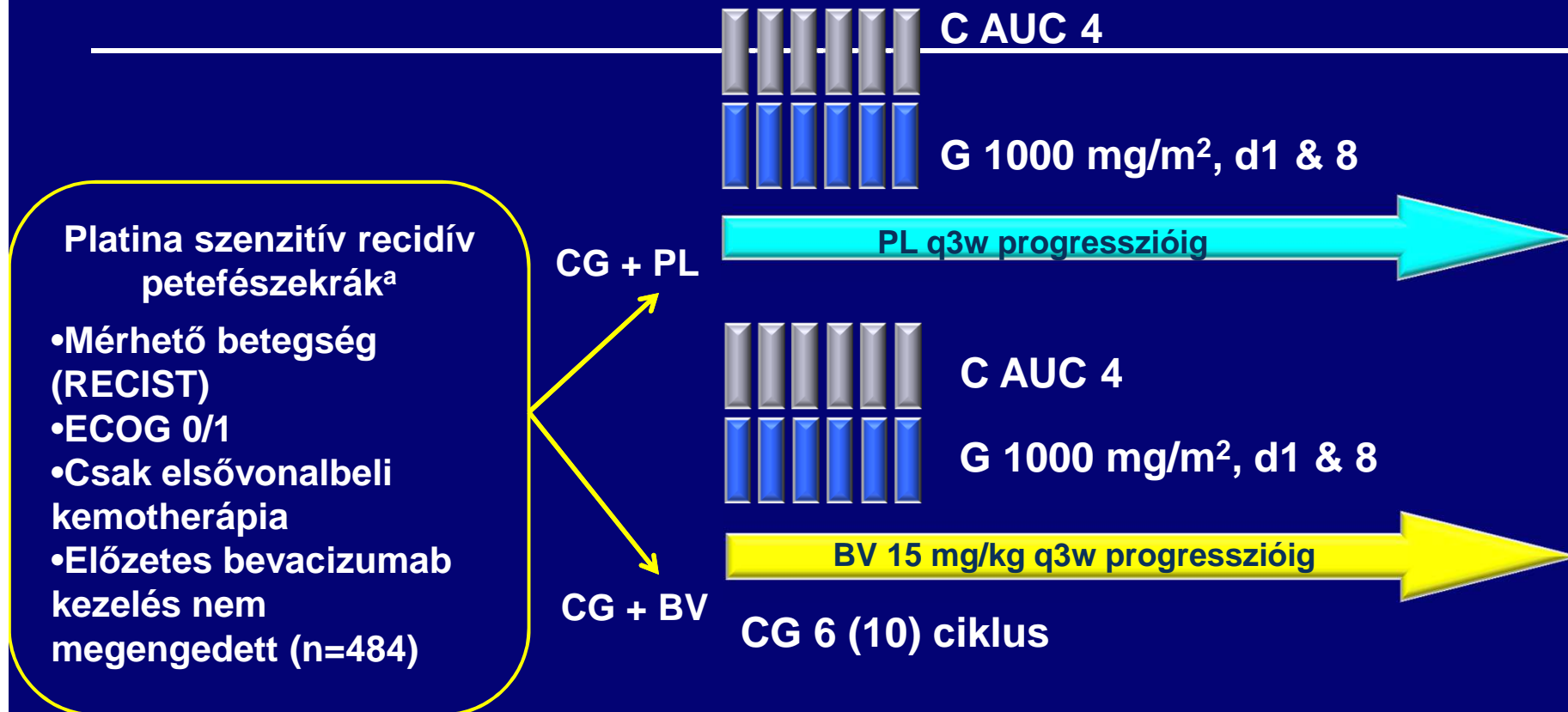
1. Perren, et al. ESMO 2010

2. Kristensen, et al. ASCO 2011

3. Avastin Summary of Product Characteristics

OCEANS, a phase III, multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled trial of carboplatin and gemcitabine plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer

OCEANS: Vizsgálati terv



BV = bevacizumab; PL = placebo

^aEpithelialis petefészek, primer peritoneális, vagy petevezető karcinóma

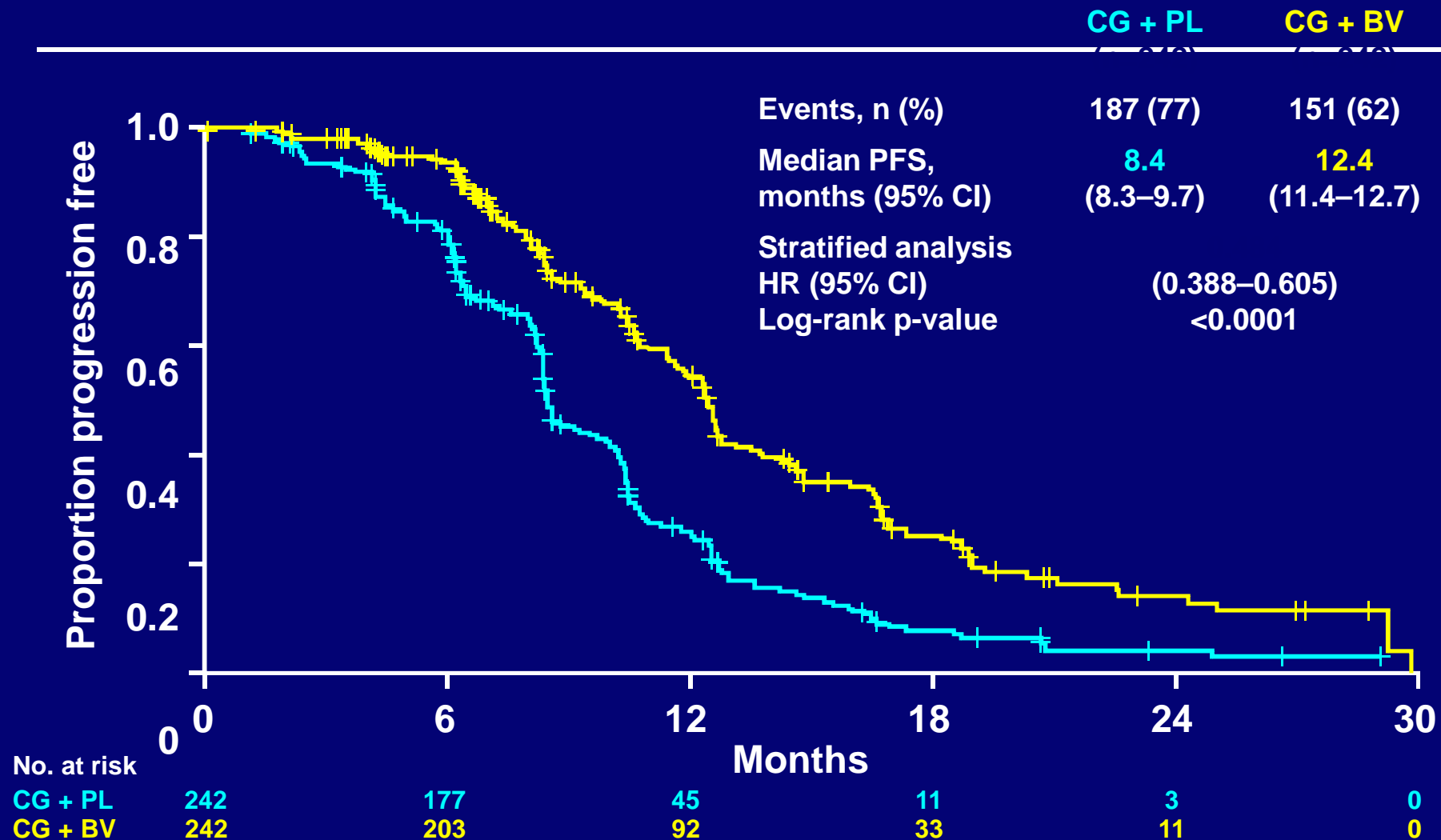
Stratifikációs kritériumok:

- Platina- mentes intervallum (6–12 vs >12 hó)
- Cytoreductív műtét a a recidíva észlelésekor (Igen / nem)

OCEANS: Betegjellemezők

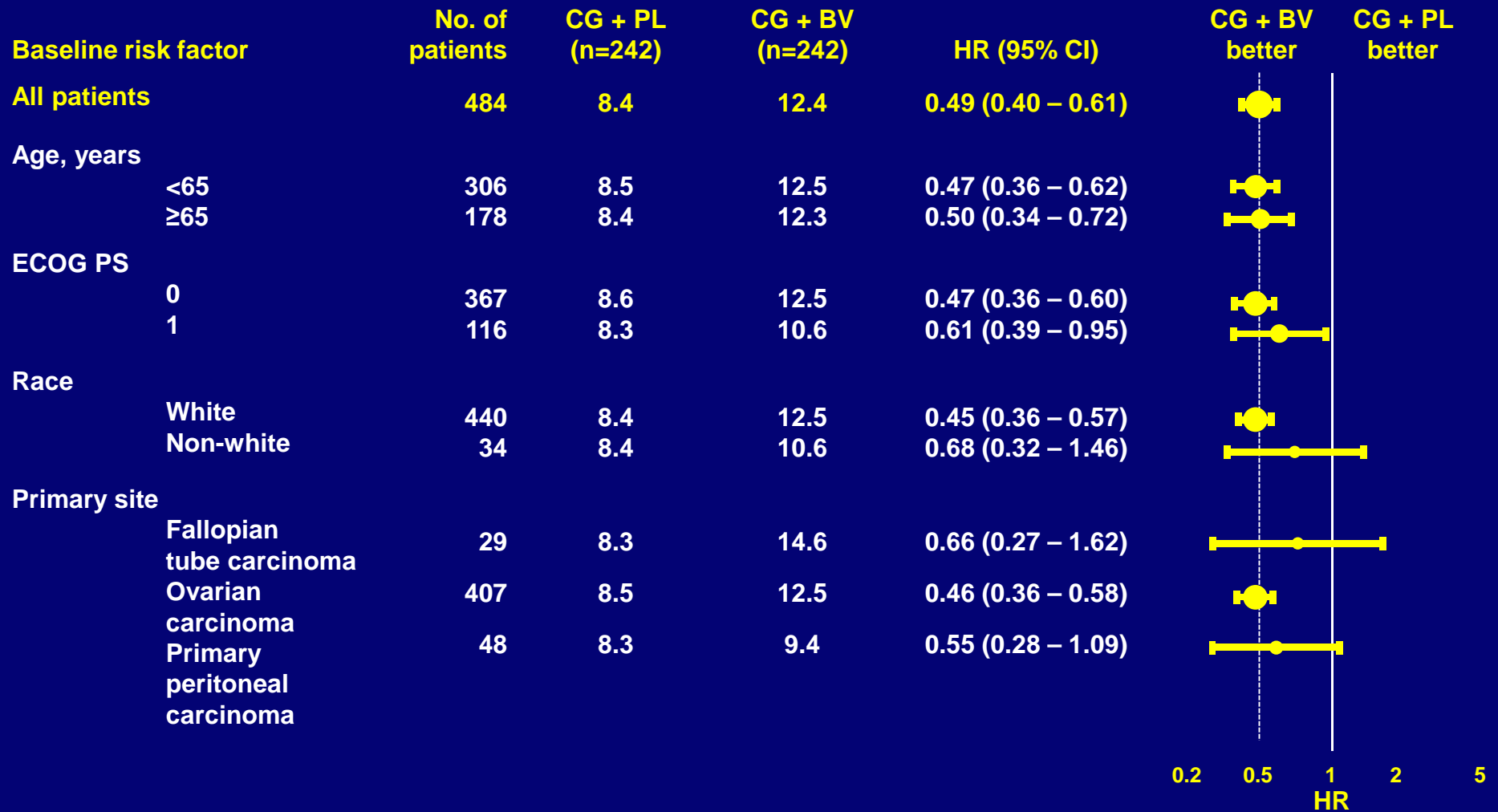
Jellemzők	CG + PL (n=242)	CG + BV (n=242)
Median age, years (range)	61 (28–86)	60 (38–87)
Age ≥65 years, %	38	35
Race, %		
White	92	90
Other	8	10
ECOG PS 0, %	76	75
Histologic subtype, %		
Serous	84	78
Mucinous/clear cell	3	5
Other	14	17
Platinum-free interval, %		
6–12 months	42	41
>12 months	58	59
Cytoreductive surgery for recurrent disease, %	10	12

OCEANS: a PFS szignifikánsan növekedett a bevacizumabbal kezelt betegekben



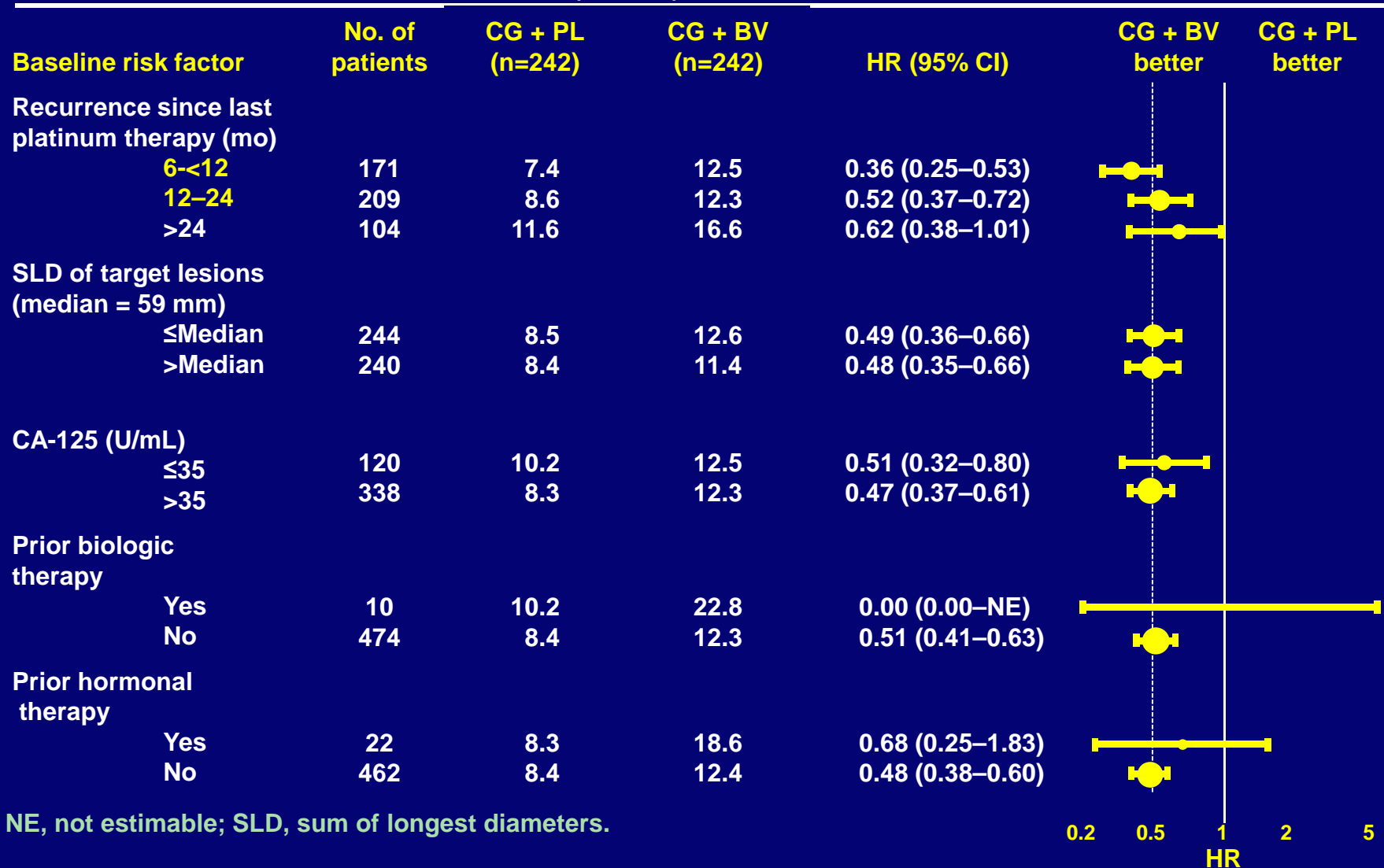
OCEANS: a PFS alcsoportonkénti analízise

Median PFS
(months)

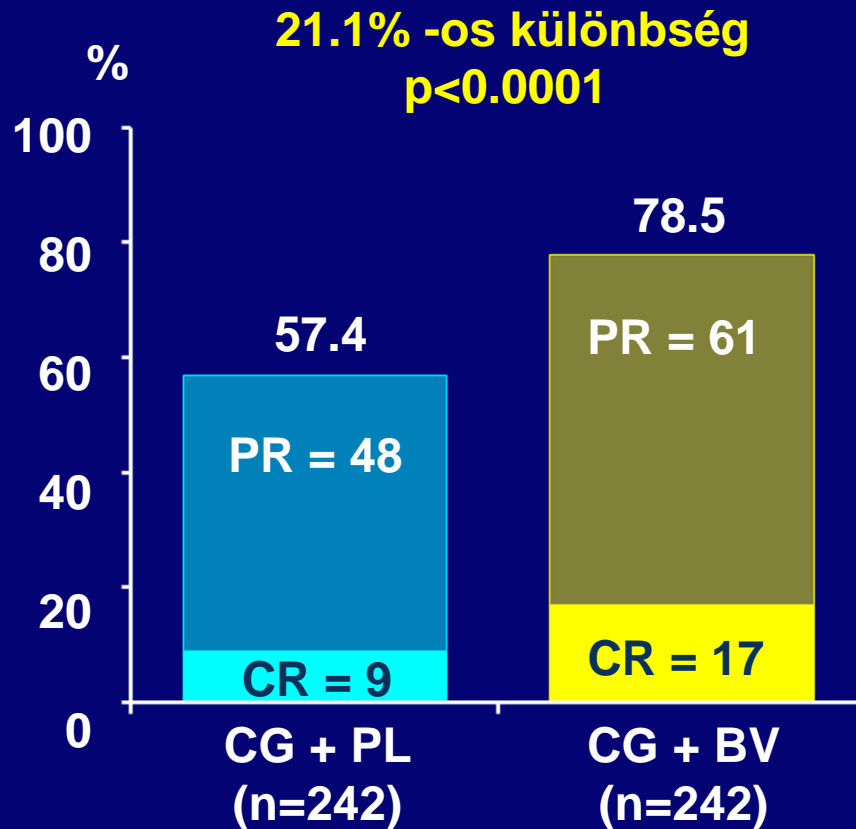


OCEANS: a PFS alcsoportonkénti analízise

Median PFS
(months)



OCEANS: Objektív válaszarány



A válaszadás időtartama

Median, hónapok

HR (95% CI)

CG + PL
(n=139)

CG + BV
(n=190)

7.4

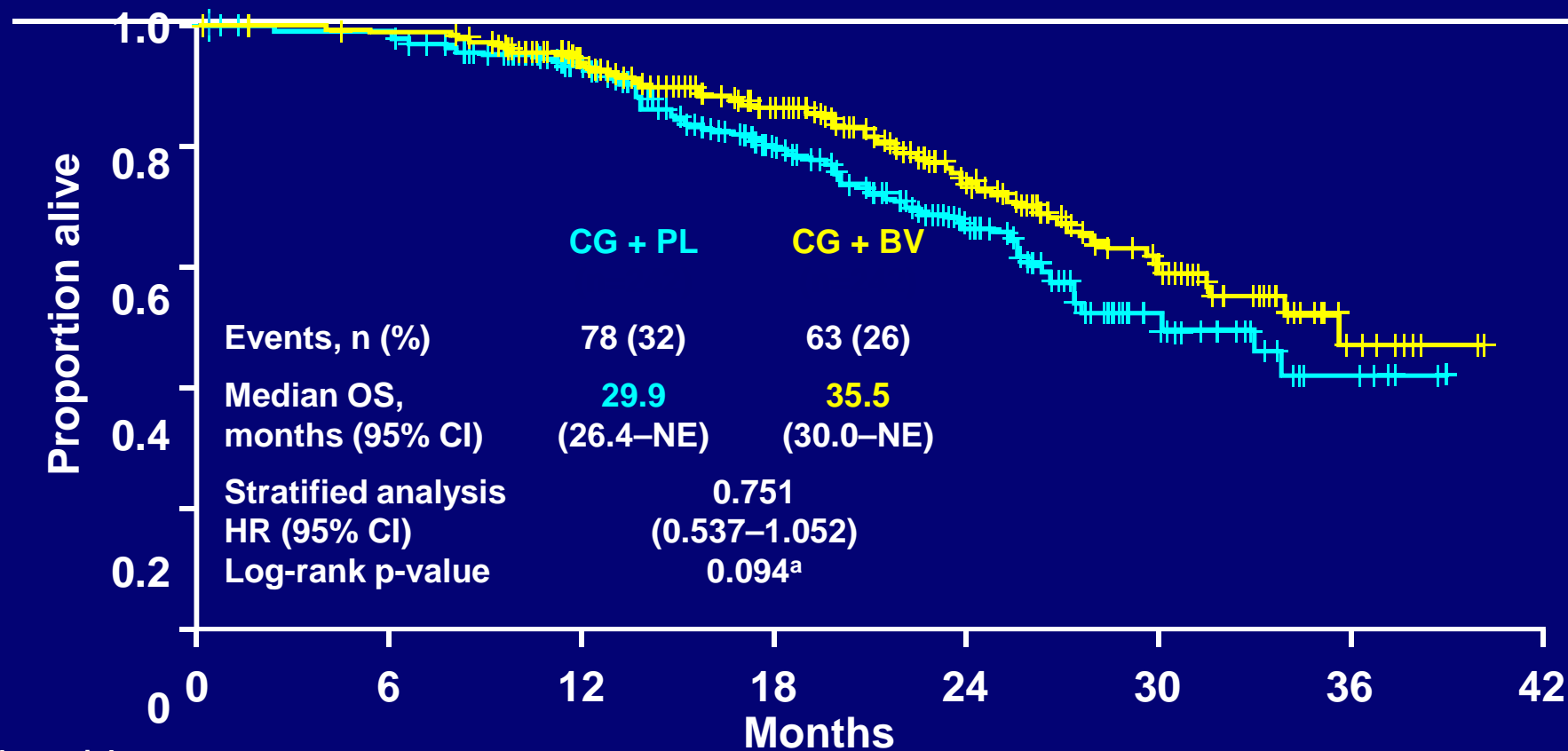
10.4

0.534
(0.408–0.698)

$p < 0.0001^a$

^aCompared for descriptive purposes only

OCEANS: Interim OS eredmények



No. at risk:

CG + PL	242	235	195	131	77	26	8	0
CG + BV	242	238	200	146	82	42	8	0

NE = not estimable

^ap-value does not cross pre-specified boundary of 0.001

OCEANS: Összefoglalás

- **Bevacizumab + carboplatin + gemcitabine kombinációs kemoterápia bevacizumab kezeléssel folytatva a betegség progresszióig, recidív petefészekrákban klinikailag előnyös kezelés, mert:**
 - A PFS szignifikáns javulása érhető el, HR 0.484 ($p < 0.0001$); median 8.4 → 12.4 hónapra való növekedés
 - ORR és a válaszadás időtartamának növekedése
 - OS eredmények még nem véglegesek az adatok éretlensége miatt
- **A biztonságossági adatok a korábbi bevacizumab kezeléssel konzisztensek**
 - GI perforáció és új mellékhatások nem tapasztalhatók

Két fontos esemény 2011 decemberében

2011. december 19-én a az Európai Bizottság törzskönyvezte az Avastin-t az újonnan diagnosztizált, előrehaladott stádiumú petefészekrákos nők front-line kezelésére a standard kemoterápiával (carboplatin és paclitaxel) kombinálva.

- **Az Avastin karboplatinnal és paklitaxellel kombinálva az előrehaladott (FIGO III B, III C és IV stádiumú) epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinóma elsővonalbeli kezelésére javallt.**

A GOG-0218 és ICON7 vizsgálatok publikálása a NEJM-ben, december 22-én