

ASCO Highlights 2011

Neue therapierelevante Daten zur Behandlung des Ovarialkarzinoms

Berlin, 7. Juli 2011 – Mit der Kombination aus Trabectedin plus pegyliertem Doxorubicin (PLD) steht erstmals eine Platin- und Taxan-freie Rezidivtherapie für Patientinnen mit Platin-sensiblen Ovarialkarzinom zur Verfügung, welche die Überlebenszeit der Patientinnen signifikant verlängert. Dies zeigen die Endergebnisse der randomisierten Phase III-Studie OVA-301, deren Ergebnisse auf der diesjährigen ASCO-Jahrestagung in Chicago vorgestellt wurden. Einen besonders deutlichen Überlebensvorteil hatten die Patientinnen mit einem Platin-freien Intervall (PFI) von 6-12 Monaten.



„Das sind beachtenswerte Ergebnisse“, betonte Professor Jalid Sehouli, Direktor der Frauenklinik an der Charité Berlin, bei einem Pressegespräch von PharmaMar. Dass für die rezidierte Therapiesituation Gesamtüberlebensdaten generiert werden, ist laut Sehouli selten.

Noch seltener sei es, dass sich ein Überlebensvorteil zeigt. Trabectedin ist laut Sehouli bislang die einzige Substanz, die bei rezidierten Patientinnen mit Platin-sensiblen Ovarialkarzinom einen Überlebensvorteil erreicht hat.

Rund jede zweite Frau mit Ovarialkarzinom erhält bislang nicht die optimale Behandlung. Das beginnt laut Sehouli schon mit der Operation. Diese ist aufwändig, da beim Ovarialkarzinom meist zahlreiche kleine Tumore auf dem Peritoneum sitzen und der Eingriff vom Operateur große Erfahrung verlangt. Doch auch bei der Chemotherapie gibt es nach wie vor Defizite und die Therapie erfolgt häufig nicht so, wie es die Leitlinien vorgeben. „Doch wir wissen, dass Frauen, die leitliniengerecht behandelt werden, eine deutlich bessere Prognose haben und eindeutig länger leben“, betonte der Mediziner.

Trabectedin/PLD induziert Überlebensvorteil in der Rezidivsituation

Die aktuellen Überlebensdaten basieren auf der Endauswertung der OVA-301-Studie und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,4 Monaten. Über 650 Patientinnen mit rezidiertem Platin-sensiblen Ovarialkarzinom waren alternativ mit 1,1 mg/m² Trabectedin (3h-Infusion) plus 30mg/m² PLD, jeweils alle drei Wochen, bzw. im Kontrollarm mit 50 mg/m² PLD als Monotherapie alle vier Wochen, behandelt worden. Sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für alle PFI-Subgruppen mit Platin-sensiblen Ovarialkarzinom zeigten sich signifikante Wirksamkeitsvorteile, die sich in der finalen Auswertung der Studien-Daten in einem Überlebensvorteil niederschlugen.

Relative Reduktion des Sterberisikos

Besonders deutlich profitierte die Subgruppe der Patientinnen mit einem PFI von 6-12 Monaten, die als eingeschränkt Platin-sensibel gelten. Hier erreichte die Kombination Trabectedin/PLD eine relative Reduktion des Sterberisikos um 36 % (HR 0,64; p=0,0027) (Abb. 1). Die mediane Gesamtüberlebenszeit dieser Patientinnen wurde um sechs Monate auf insgesamt 22,4 Monate im Vergleich zu 16,4 Monaten im Kontrollarm verlängert.

Für das Gesamtkollektiv reduzierte die Kombination Trabectedin/PLD das relative Sterberisiko um 18 % gegenüber den Patientinnen im Kontrollarm (HR 0,82, p=0,029). Die Patientinnen mit einem PFI über zwölf Monate überlebten unter Trabectedin/PLD im Median 36,5 versus 31,7 Monate (HR 0,83).

Die Gesamt-Gruppe der Platin-sensiblen Patientinnen (PFI ≥ 6 Monate) überlebte im Median 27 Monate im Vergleich zu 24,1 Monaten unter PLD-Monotherapie, was einer relativen Reduktion des Sterberisikos um 22 % (HR 0,78) entspricht (Abb. 2).

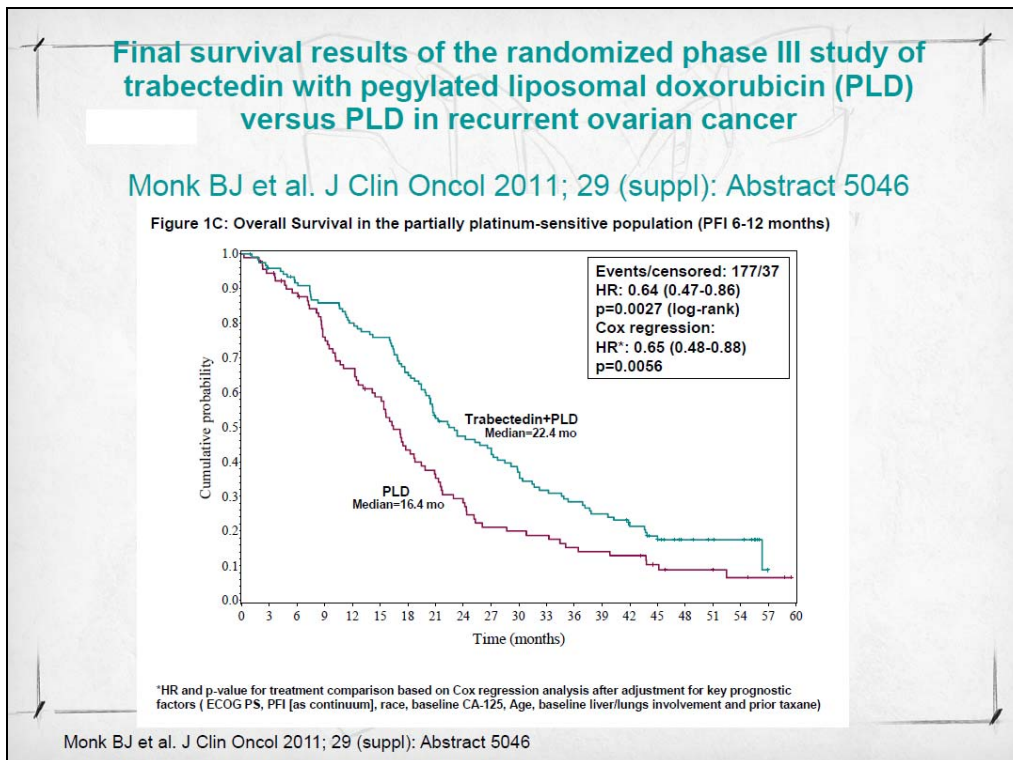
Im Rahmen der Auswertung erwies sich das kontinuierliche PFI im Therapieverlauf als wichtiger Prädiktor für die Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen. Dies erklärt, dass sich die Vorteile der neuen Kombination bei der progressionsfreien Überlebenszeit¹ in einem Überlebensvorteil niederschlugen².

Trabectedin: keine Alopezie

Ein wichtiger Vorteil von Trabectedin ist laut Sehouli die Verträglichkeit, die in der Rezidivsituation einen besonders hohen Stellenwert hat. Der Experte wies darauf hin, dass Trabectedin keine Alopezie induziert. Hand-Fuß-Syndrome (Grad 3-4) waren aufgrund der niedrigeren PLD-Dosierung deutlich seltener als im Mono-Therapiearm (4% vs. 20%).

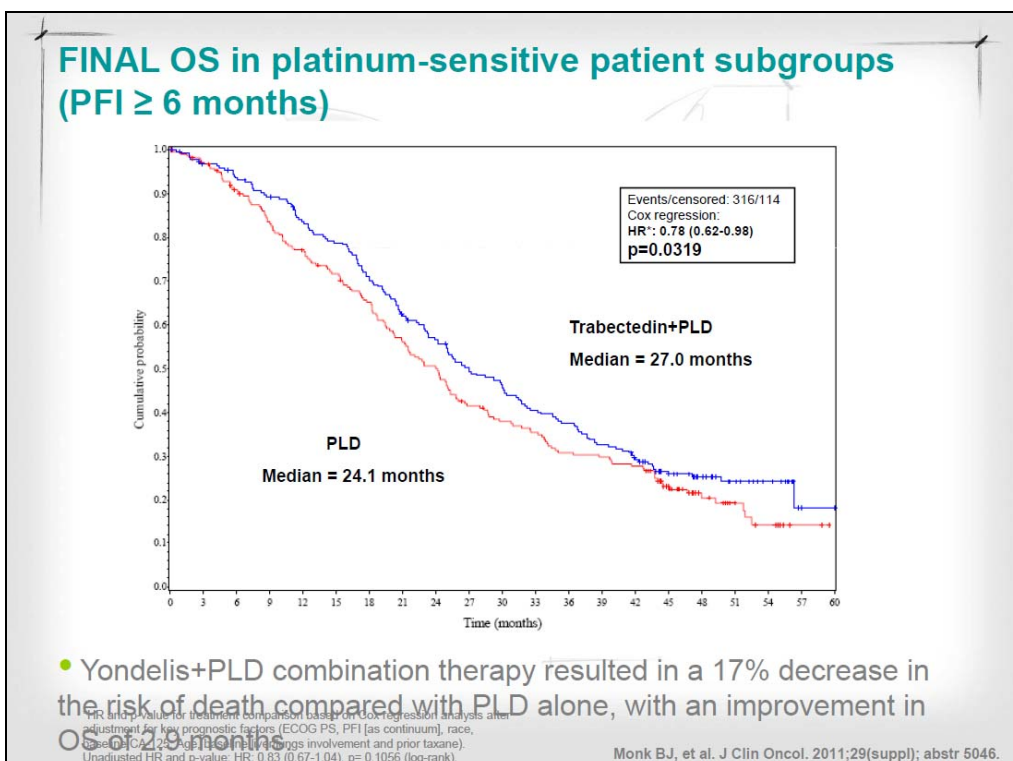
Hauptnebenwirkung war/ist die Hämatotoxizität, die die Patientinnen subjektiv nicht bzw. kaum spüren und die sich durch supportive Maßnahmen klinisch handhaben lässt.

Abb. 1



Besonders deutlich profitierte die Subgruppe der Patientinnen mit einem PFI von 6-12 Monaten, die als eingeschränkt Platin-sensibel gelten. Hier erreichte die Kombination Trabectedin/PLD eine relative Reduktion des Sterberisikos um 36 % (HR 0,64; p=0,0027). Die mediane Gesamtüberlebenszeit dieser Patientinnen wurde um sechs Monate auf insgesamt 22,4 Monate im Vergleich zu 16,4 Monaten im Kontrollarm verlängert.

Abb. 2



Die Gesamt-Gruppe der Platin-sensiblen Patientinnen (PFI ≥ 6 Monate) überlebte im Median 27 Monate im Vergleich zu 24,1 Monaten unter PLD-Monotherapie, was einer relativen Reduktion des Sterberisikos um 22 % (HR 0,78) entspricht.

Ein wichtiger Schritt, die Prognose der Patientinnen zu verbessern

Die hohe Wirksamkeit der neuen Platin- und Taxan-freien Kombination führt Sehouli unter anderem auf den einzigartigen Wirkmechanismus von Trabectedin sowie auf synergistische Effekte beider Substanzen zurück. Die Reduktion des relativen Sterberisikos, speziell in der Subgruppe der nur eingeschränkt Platin-

sensitiven Patientinnen (PFI 6-12 Monate), sei ein wichtiger Schritt, die Prognose der Patientinnen zu verbessern.

Zukünftig stelle sich die Frage, ob es nicht auch mit Blick auf die Verträglichkeit günstiger ist, nach Platinhaltiger Erstlinientherapie die Platin-freie Kombination mit Trabectedin/PLD zu geben und erst zu einem späteren Zeitpunkt wieder eine Platin-haltige Therapie einzusetzen. Letzteres sei möglich, da Trabectedin keine Kreuzresistenz zu Platin besitzt. Sehouli verwies auf die aktuelle Leitlinie der AGO-Ovar, Ovar, in der Trabectedin als Option für die Rezidivtherapie aufgenommen ist.

Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag:

- Trabectedin + PLD stellt die erste effektive nichtplatinhaltige und nicht-taxanhaltige platinhaltige Kombination für Patientinnen mit platin sensitiven Ovarialkarzinomrezidiv dar.
- Das günstige Nebenwirkungsspektrum besonders im nicht-hämatologischen Profil macht diese Kombination für diese chronische (palliative) Erkrankungssituation besonders attraktiv.

Ovarialkarzinom Spätrezidiv State of the Art (Prä-ASCO 2011)

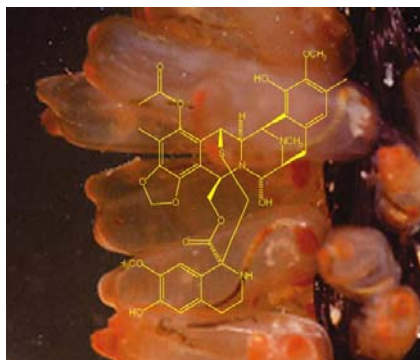
- **Spätrezidiv (> 6 Monate)**
 - Re-Induktion mit Carboplatin + Paclitaxel
 - Re-Induktion mit Carboplatin + Gemcitabine
 - Re-Induktion mit Carboplatin + peg. lip. Doxorubicin
 - Trabectedin + peg. lip. Doxorubicin

Referenzen:

1. Monk et al., JCO 2010, 28: 3107-14
2. Monk et al., Proc ASCO JCO 2011, 29 (suppl): #5046

Trabectedin – der Wirkstoff aus dem Meer

PharmaMar konzentriert sich auf Erforschung und Entwicklung innovativer Medikamente aus dem Meer: Trabectedin wurde ursprünglich aus einem Meereslebewesen, der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* gewonnen, wird aber mittlerweile synthetisch hergestellt.



Ecteinascidia turbinata

Trabectedin (Yondelis®) ist der erste Vertreter einer neuen Klasse antitumoral wirksamer Substanzen.

Der Wirkstoff marinen Ursprungs, der ursprünglich aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* gewonnen wurde und mittlerweile synthetisch hergestellt wird, ist eine Substanz mit einem Tetrahydroisochinolin-Gerüst.

Sie bindet an die kleine Furche der DNA und führt nach Versagen der DNA-Reparaturmechanismen zum Zelltod. Trabectedin ist seit 2007 zur Therapie fortgeschrittener Weichteiltumoren nach Versagen bzw. bei Nichtinfragekommen von Anthracyclinen und Ifosfamid zugelassen.

Quelle:

Fach-Pressegespräch „ASCO 2011: Neue therapie relevante Daten zur Behandlung des Ovarialkarzinoms bei Trabectedin“. Berlin, 7 Juli 2011 – Veranstalter: PharmaMar.

[+++ ONKOLOGIE-TELEGRAMM +++](#)