

Aktuelles zur Therapie des Ovarialkarzinoms

Neue/erwartete Zulassung

Aktuelle Studien

Geplante HIPEC Studie

Neue WHO Klassifikation Borderline Tumoren

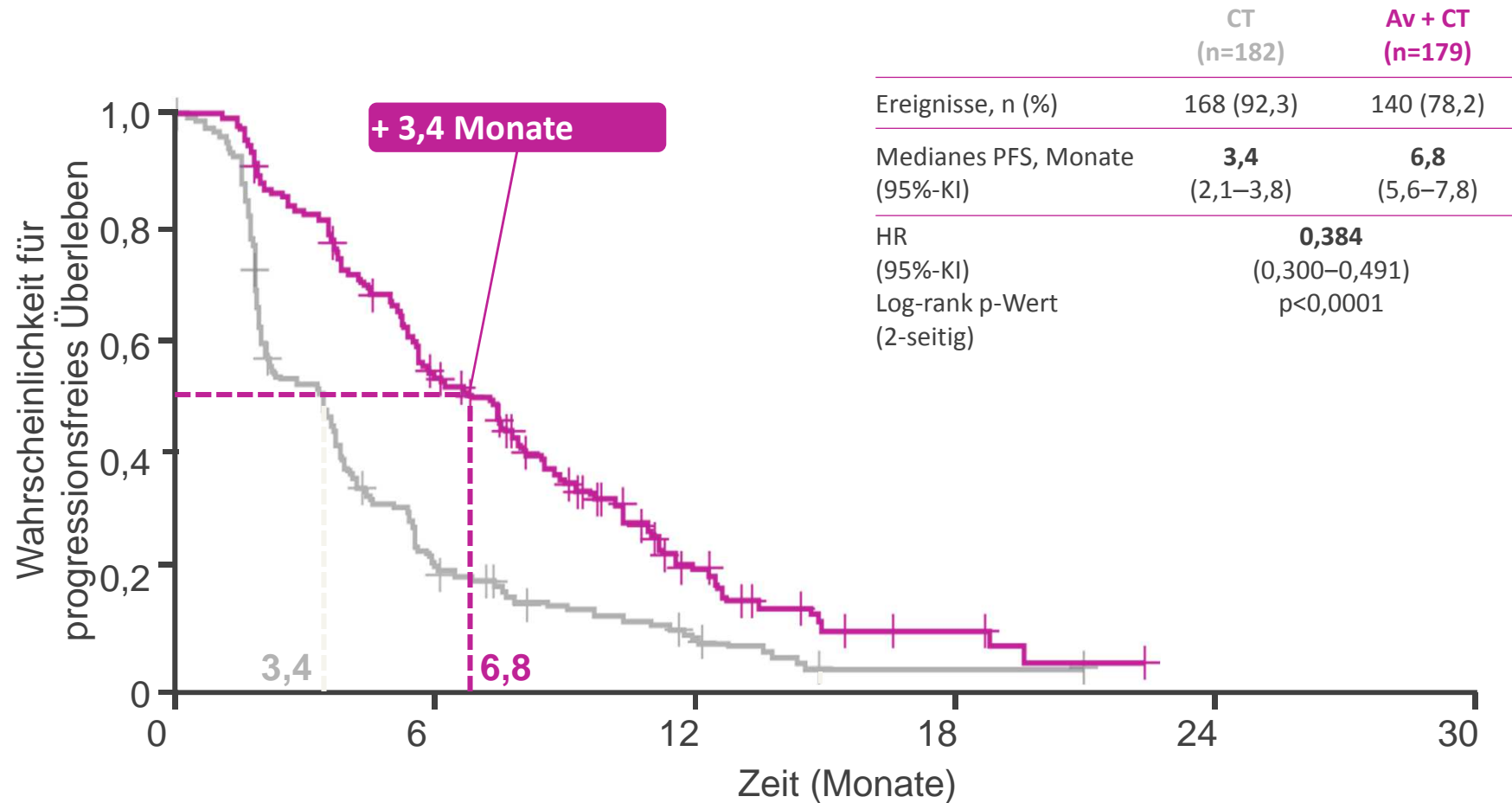
Prof. Dr. med B. Schmalfeldt
Frauenklinik der TU München
Leitung Gynäkologisches Krebszentrum

Neue Zulassung beim platinrefraktären Rezidiv

- Avastin wird in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms angewendet, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Avastin oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben

Avastin[®] beim Platin-resistenten Ovarialkarzinom

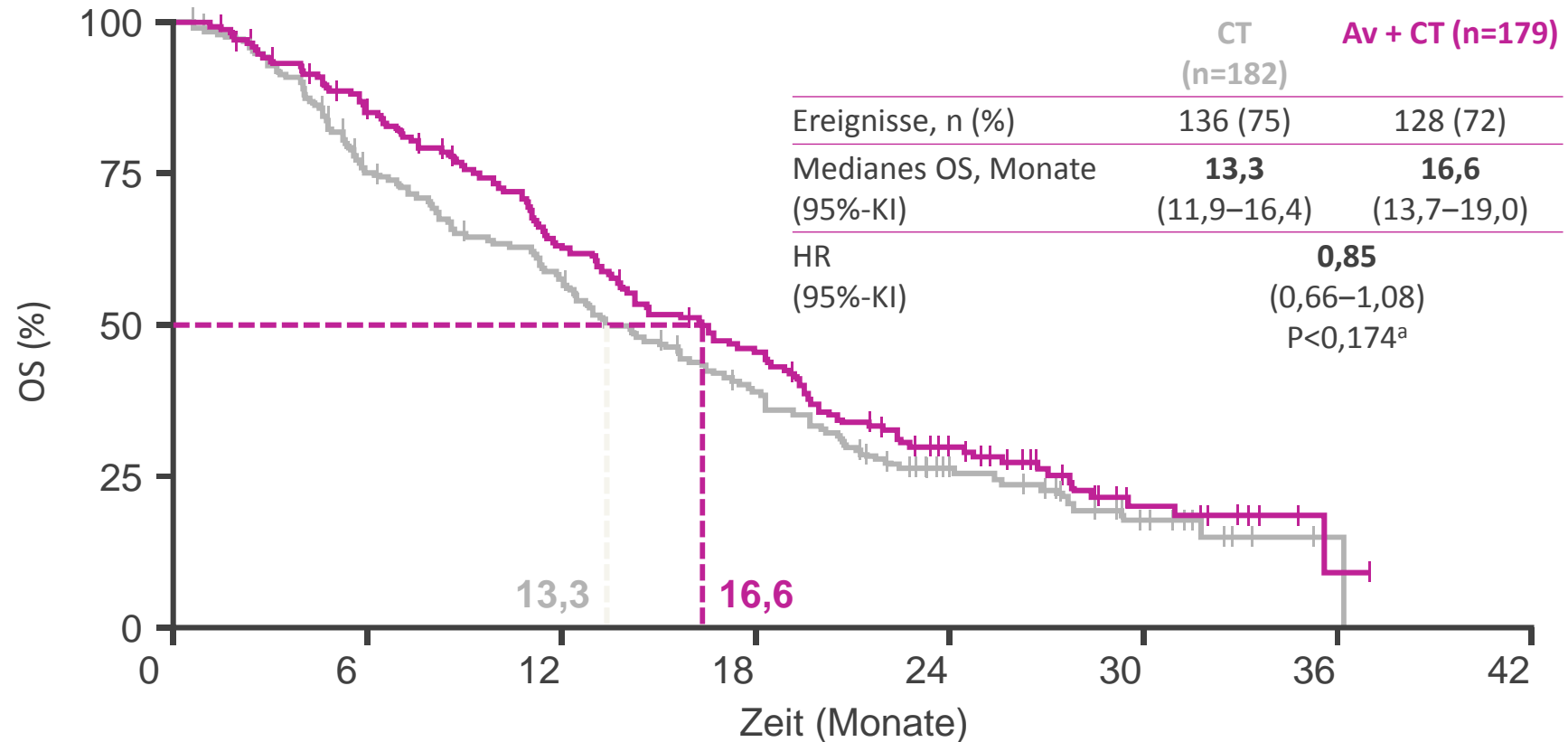
Phase-III-Studie AURELIA – PFS (INV)



Av = Avastin[®]
 INV: Auswertung nach Bewertung durch Prüfarzt

Avastin[®] beim Platin-resistenten Ovarialkarzinom

Phase-III-Studie AURELIA – Gesamtüberleben

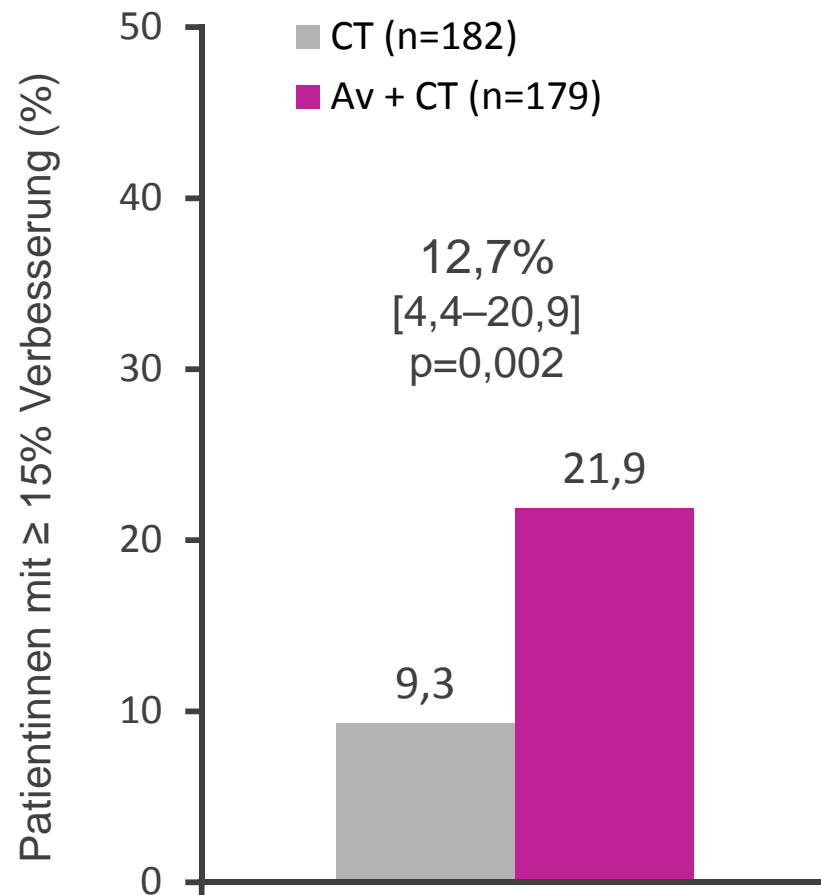


- Im OS zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Avastin[®] + Chemotherapie vs. alleiniger Chemotherapie
- Hohes Maß an Crossover: 40% der initial in den Kontrollarm randomisierten Patientinnen erhielten per Prüfplan Avastin[®]-Monotherapie nach Progress (38% in Paclitaxel-, 39% in PLD-, 41% in Topotecan-Kohorte)

Av = Avastin[®]; ^a 2-seitiger log-rank, nicht adjustiert

Pujade-Lauraine E et al. J Clin Oncol 2014;32(13):1302–08.; Witteveen P et al. Europ J Cancer 2013;49(Suppl 2):Abstract LBA5.

Avastin[®] beim Platin-resistenten Ovarialkarzinom Phase-III-Studie AURELIA – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)*



Primärer HRQoL-Endpunkt:

Absolute Verbesserung von ≥ 15 Punkten auf der 100-Punkte-OV28-Subskala für abdominale/GI-Symptome in Woche 8/9

- Signifikant mehr Patientinnen unter Avastin[®] berichten eine substantielle ($\geq 15\%$) Verbesserung abdominalen und GI-Symptome im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie.

Zahlen in Klammern sind 95%-Konfidenzintervalle mit Hauck-Anderson-Kontinuitätskorrektur der Differenz der Studienarme

* Methoden: Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL): EORTC QLQ-OV28 (OC Modul),

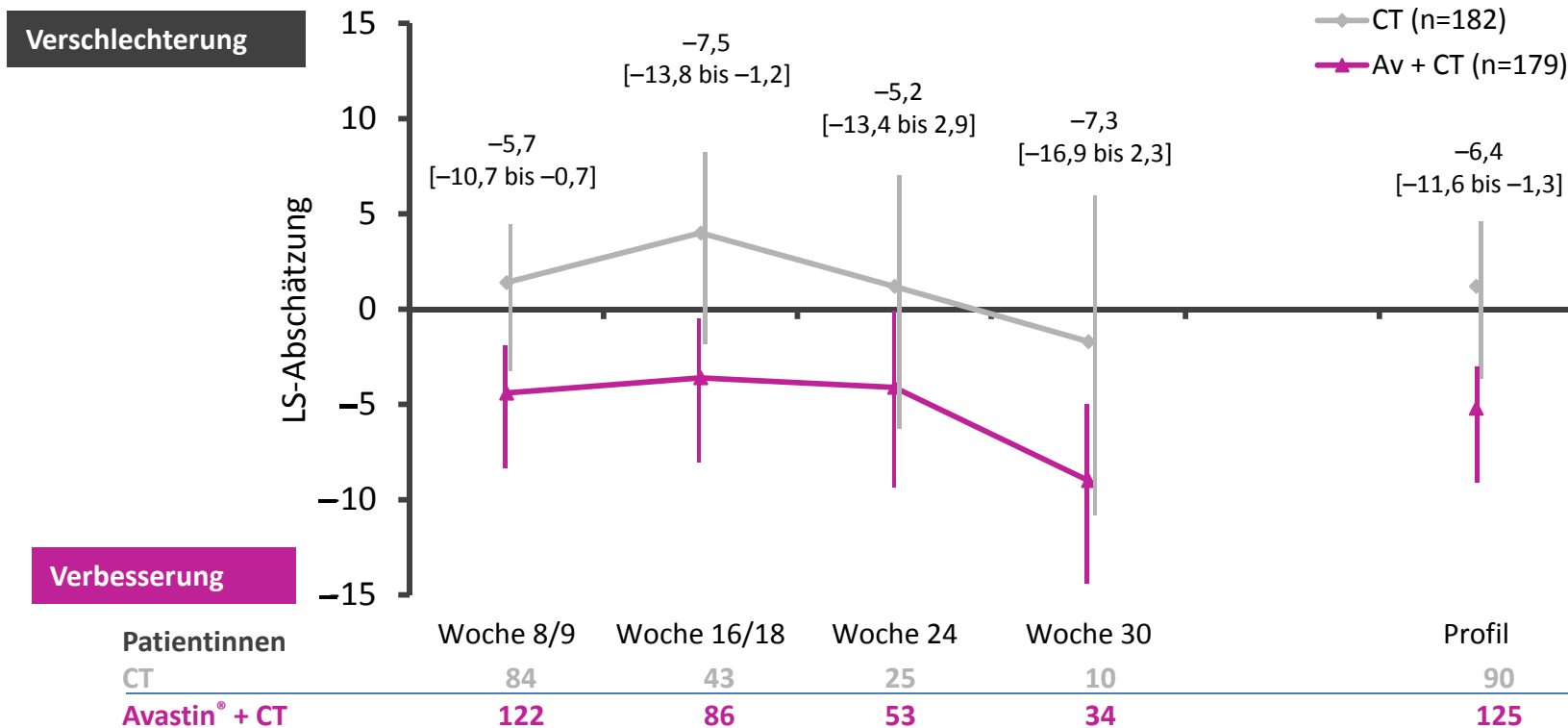
FOSI (FACT-O Symptom Index), EORTC QLQ-C30 bei Baseline und alle 2 Zyklen bis PD

Av = Avastin[®]

Avastin® beim Platin-resistenten Ovarialkarzinom

Phase-III-Studie AURELIA –

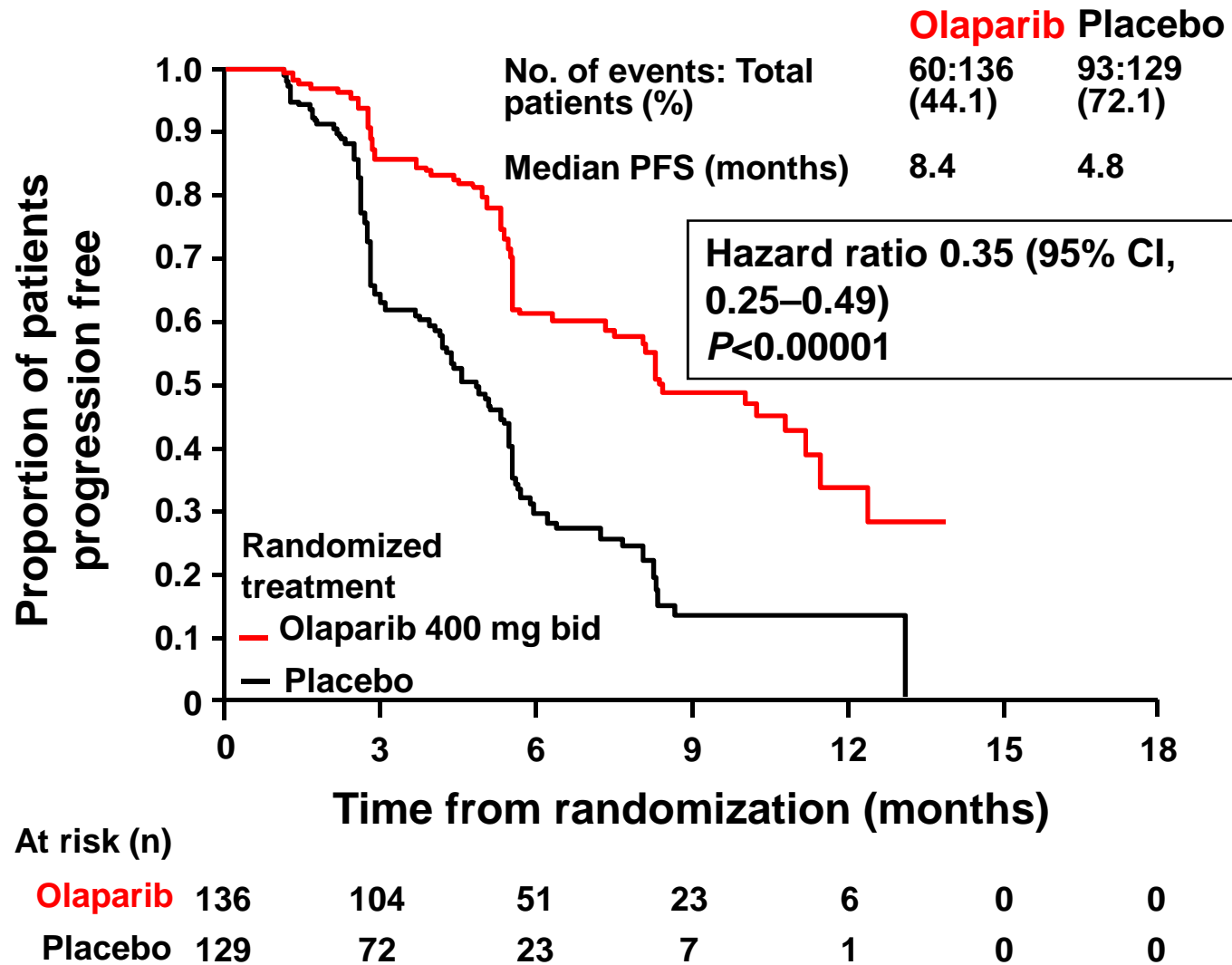
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)



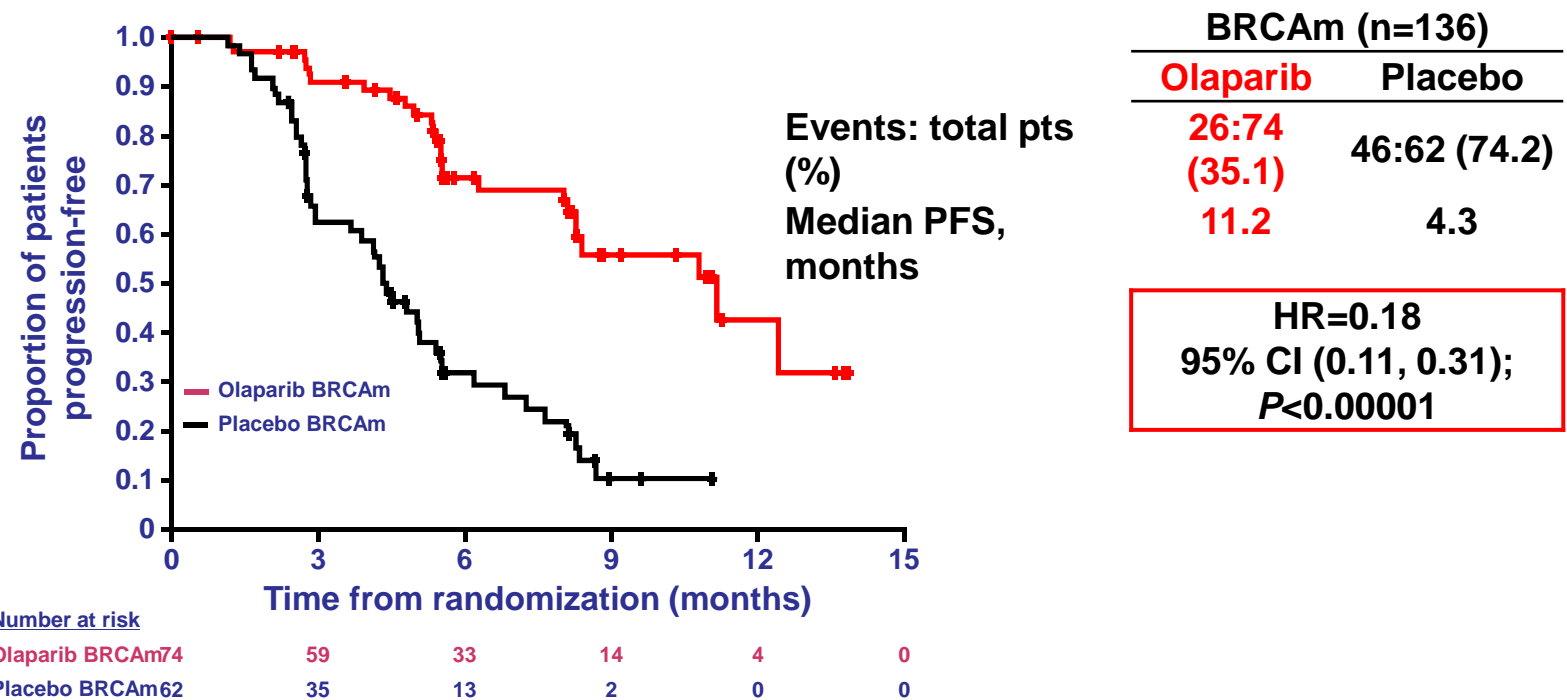
- Avastin® bewirkte eine signifikante Verbesserung abdominaler Symptome sowie eine Verbesserung körperlicher/emotionaler/sozialer Funktionen
- Avastin® verbesserte nicht nur PFS signifikant, sondern darüber hinaus auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Zulassung von Olaparibals Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit BRCA Mutation und platinsensiblen Rezidiv wird erwartet

Erhaltungstherapie mit Olaparib nach platinhaltiger Re-induktion bei platinsensitivem serösem high grade Ovarialkarzinomrezidiv: eine Placebo-kontrollierte Phase II Studie



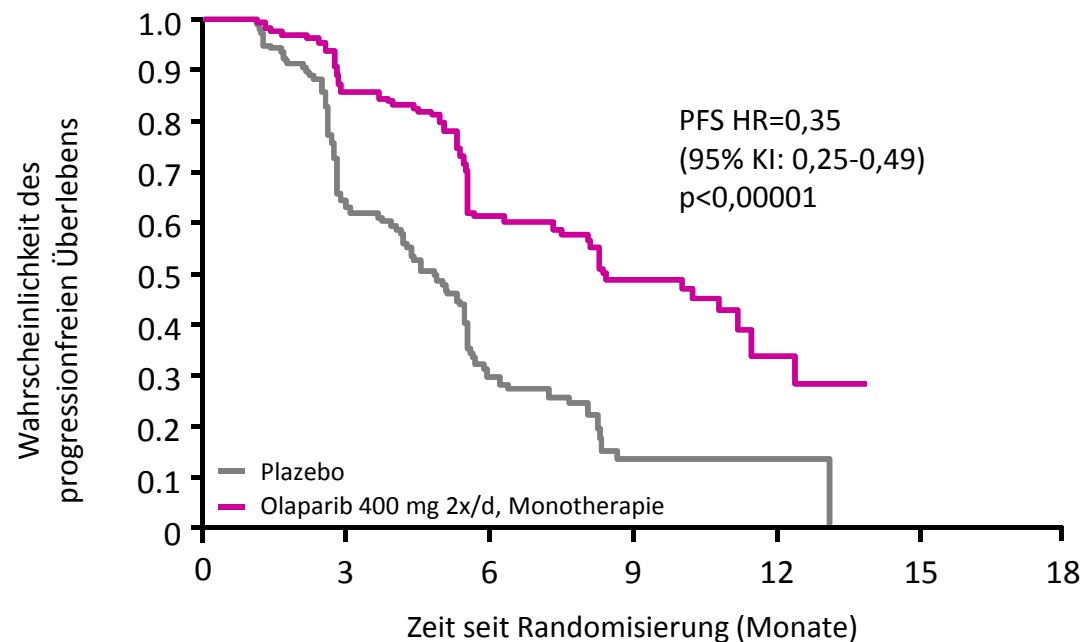
Erhaltungstherapie mit Olaparib nach platinhaltiger Re-induktion bei platinsensitivem serösem high grade Ovarialkarzinomrezidiv: Progressions-freies Überleben bei BRCAm positiven Patientinnen



- 44% aller Pat. waren bei Keimbahn oder Tumortestung BRCA positiv
- Bei BRCAm negativ: HR 0.53 (95%CI 0.33-0.84); p=0.007

Erhaltungstherapie mit Olaparib nach platinhaltiger Re-induktion bei platinsensitivem serösem high grade Ovarialkarzinomrezidiv: Progressions-freies Überleben bei BRCAm positiven Patientinnen

Primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS)

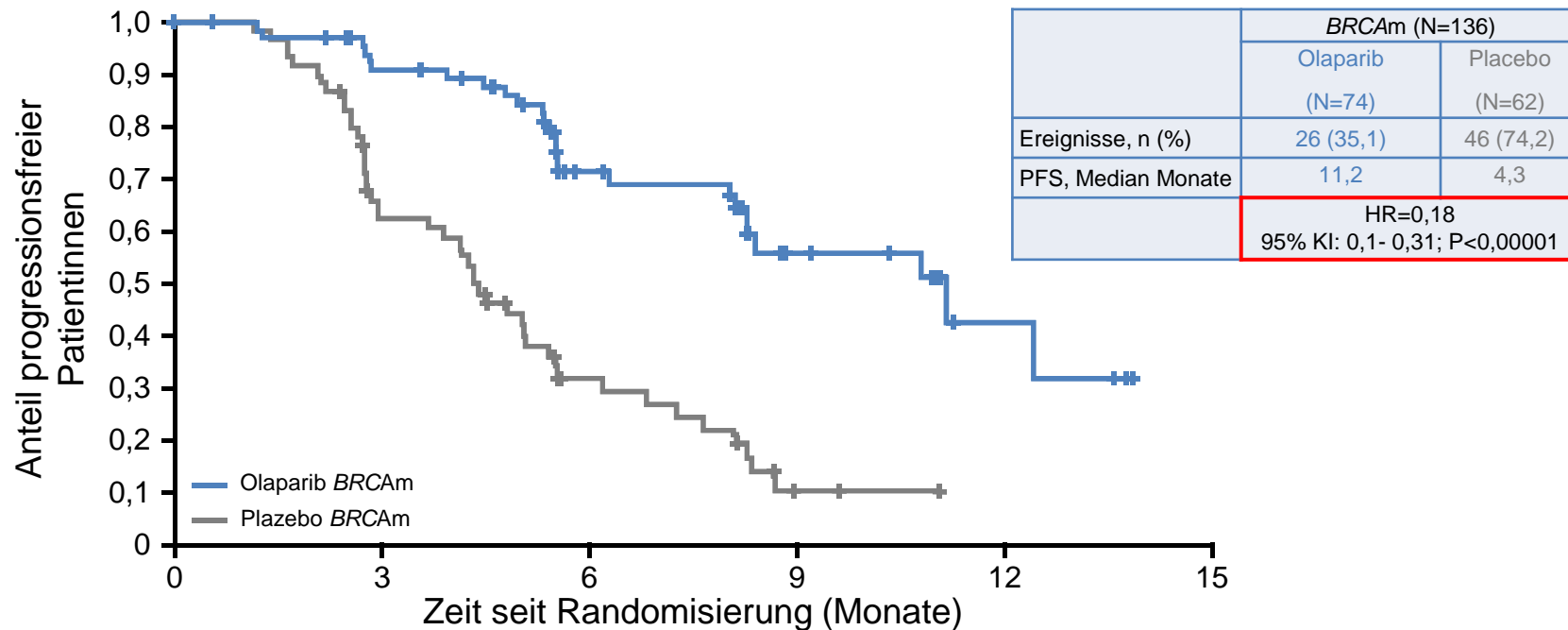


	Olaparib N=136	Plazebo N=129
Ereignisse (%)	60 (44%)	94 (73%)
Median (Monate)	8,4	4,8

KI = Konfidenzintervall
HR = Hazard Ratio
OS = Gesamtüberleben (overall survival)

- Die Analyse der Gesamtüberlebensrate (Dezember 2012, 38% der Patientinnen verstorben) ergab keinen Anhalt dafür, dass das progressionsfreie Überleben zu einem Vorteil beim Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation führt (HR=0,94, p=0,75)

PFS der BRCAm-Patientinnen



Number at risk

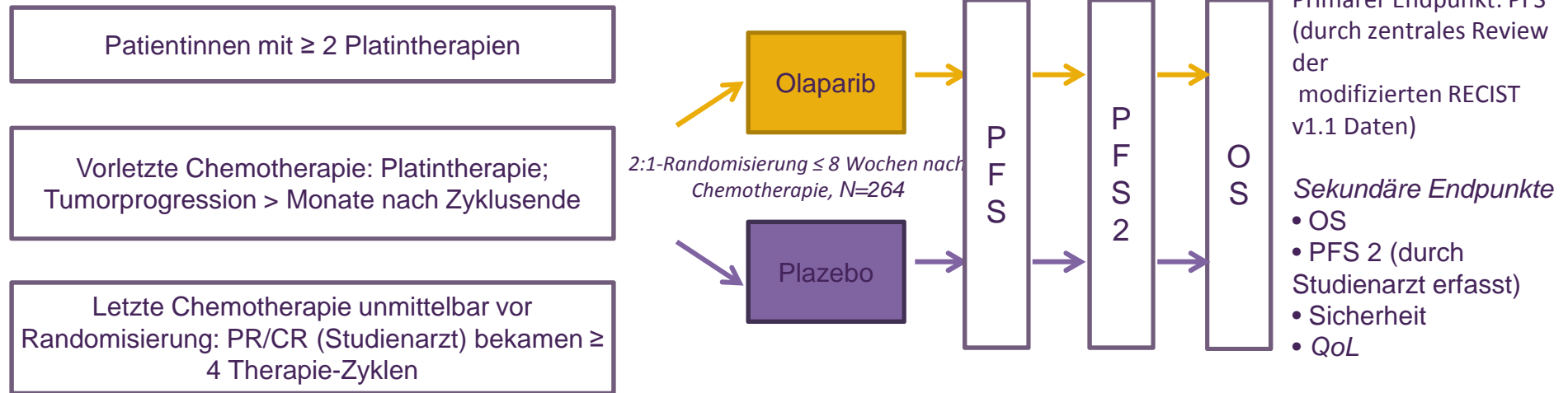
Olaparib BRCAm	74	59	33	14	4	0
Placebo BRCAm	62	35	13	2	0	0

- 82%-ige Reduktion des Risikos von Progression oder Tod in der Olaparib-Gruppe

Ledermann J et al. | J Clin Oncol 2013;31(15S):abstr 5505

SOLO2: Olaparib BRCAm PSR Studie

Phase-III-Studien-Design



- 264 Patientinnen sollen rekrutiert werden (2:1), so dass die Datensättigung für die PFS-Analyse bei ca. 60% liegen wird.

Rekrutierungsphase: 8/2013 – 1/2015, Daten verfügbar ab Q4 2015

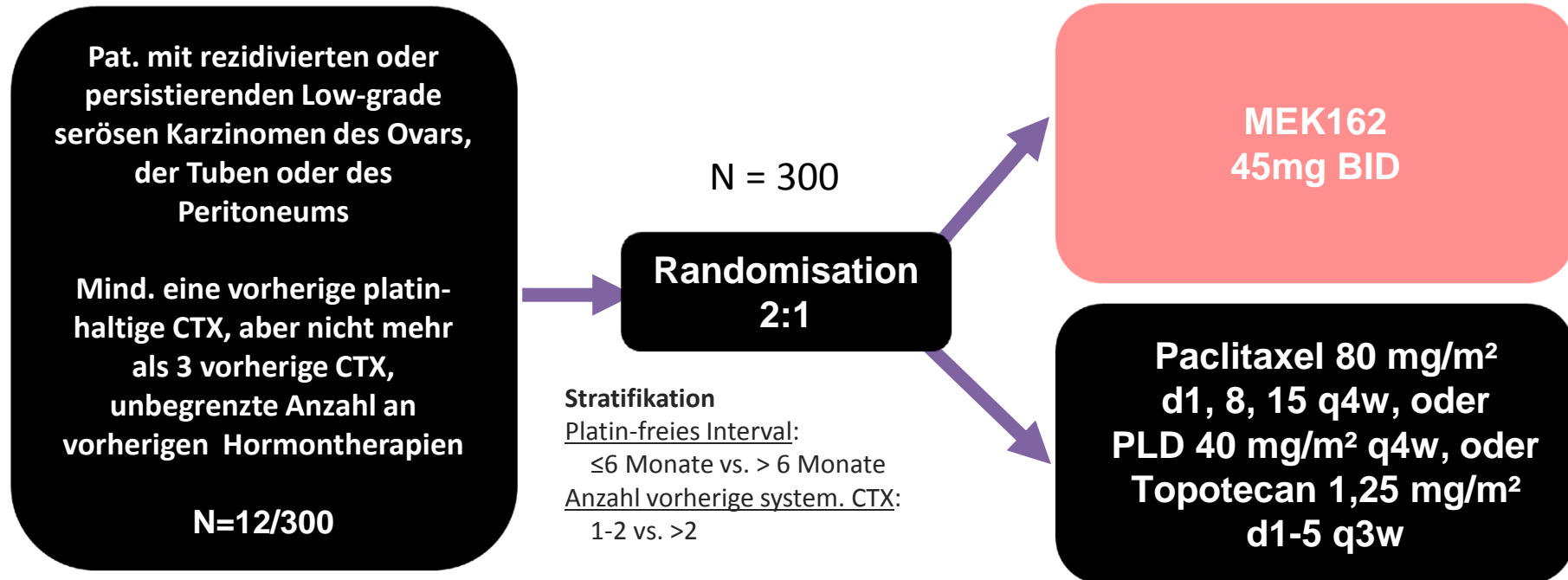
AstraZeneca | ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01874353, ENGOT Code: ENGOT-Ov21



Laufende Studien



AGO-OVAR 2.24 / MILO beim low grade serösen Ovarialkarzinom



Primärer Endpunkt: PFS (HR = 0.60, 7 vs. 11.67 Monate)

Sekundärer Endpunkt: OS

Andere sekundäre Endpunkte: ORR, DOR, DCR, Safety, QOL, TR (Prädiktionsmarker)

FPI: November 2013

ENGOT Model: C



AGO-GYN 9 / GINECO-OV2222

SYNOPSIS

TITEL	<p>Eine randomisierte, offene klinische Prüfung der Phase II mit Bevacizumab und wöchentlich verabreichten Paclitaxel gefolgt von einer Bevacizumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie im Vergleich zu wöchentlich verabreichten Paclitaxel gefolgt von einer Nachbeobachtung bei Patientinnen mit rezidiviertem Keimstrangstroma-Tumor der Ovarien.</p> <p>ALIENOR: Avastin und wöchentlich verabreichtes Paclitaxel beim Keimstrangstroma-Tumor der Ovarien.</p>
SPONSOR	ARCAGY, Paris, Frankreich
INTERNATIONALE STUDIENLEITER	Dr. Isabelle Ray-Coquard, Lyon, Frankreich Dr. Pierre-Etienne Heudel, Lyon, Frankreich
LEITER DER KLINISCHEN PRÜFUNG (LKP)	Dr. med. Philipp Harter, Essen, Deutschland
KLINISCHE PHASE	II
INDIKATION	Patientinnen mit histologisch gesicherter Diagnose eines rezidivierenden Keimstrangstroma-Tumors der Ovarien nach einer platinhaltigen Chemotherapie.



ALIENOR Protokoll

Einschlusskriterien:

Rezidiv eines Keimstrangstromatumors nach platinhaltiger CTX und mind. eine messbare Läsion

Experimenteller Arm :

Paclitaxel 80 mg/m² Tag 1, 8, 15

Bevacizumab 10mg/kg Tag 1 und 14, q28, 6 Zyklen, q28

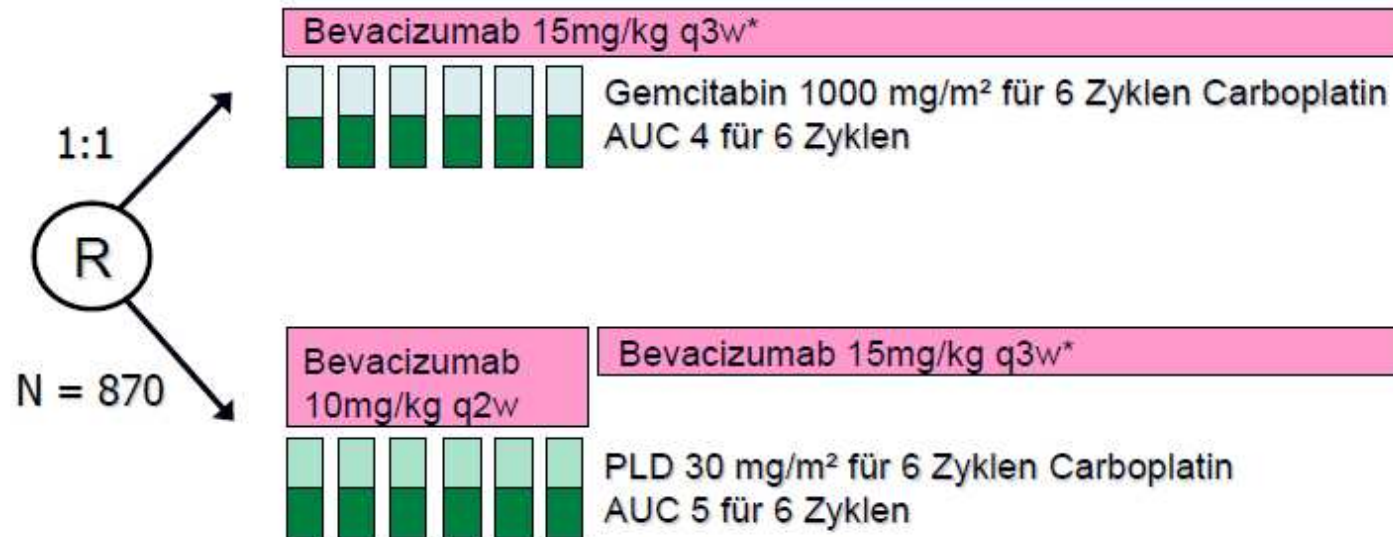
Erhaltungstherapie mit Bevacizumab 15mg/kg q21 für ein Jahr

Kontrollarm

Paclitaxel 80 mg/m² Tag 1, 8, 15, q28, 6 Zyklen

Bei Progress: Bevacizumab 15mg/kg, q21erlaubt

AGO OVAR 2.21 - Studiendesign



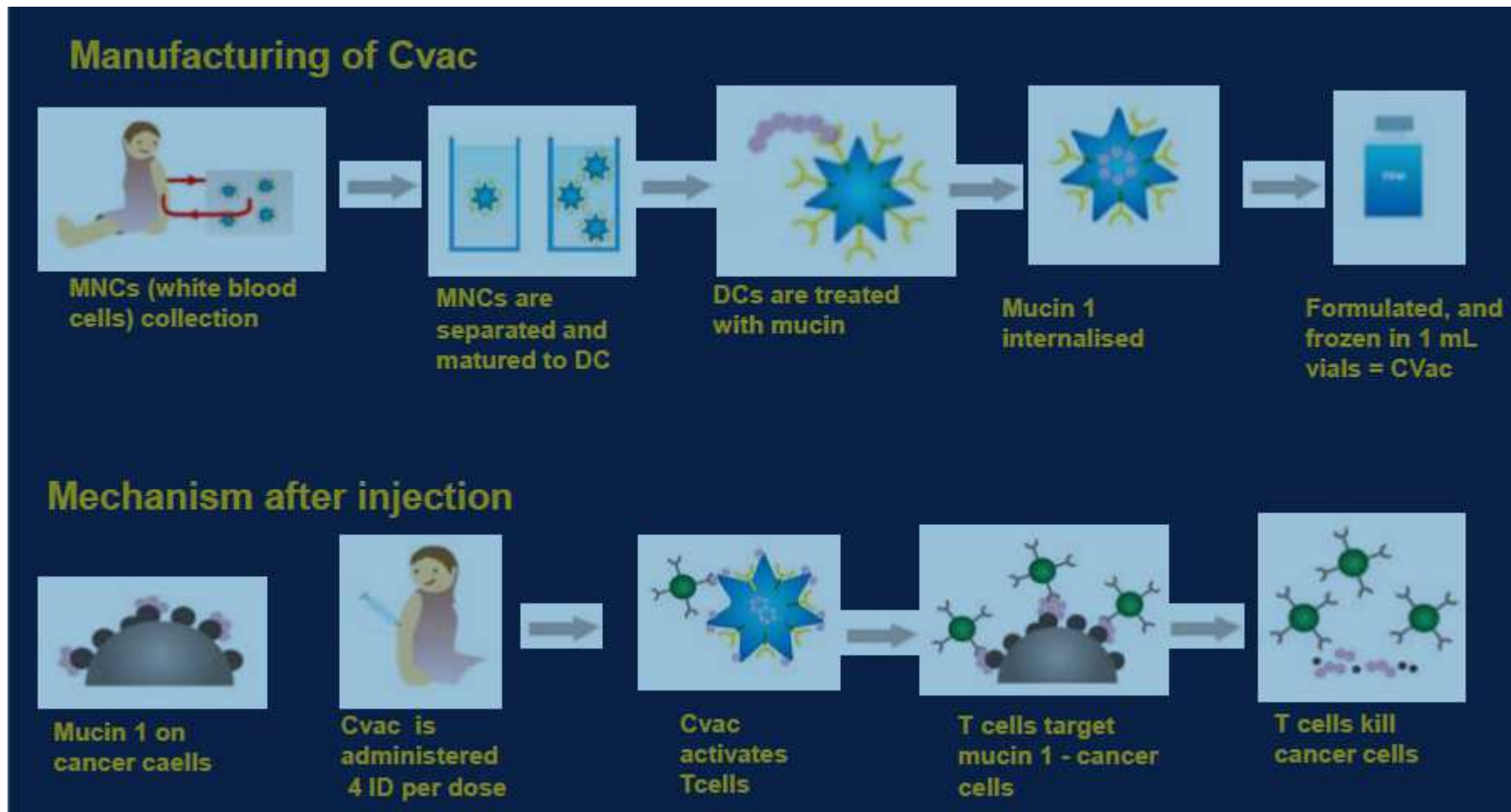
Stratifizierung

- ❖ platin-sensitives Intervall (6-12 Monate vs. > 12 Monate)
- ❖ bei Pat. mit Rezidiv-Operation: Resttumor (ja vs. nein)
bei Pat. ohne Rezidiv-Operation: Resttumor = ja
- ❖ vorhergehende antiangiogenetische Behandlung (ja vs. nein)
- ❖ Studiengruppe

* Bevacizumab 15 mg/kg wird bis zum Auftreten einer Progression oder nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen gegeben.

Study Title:

CANVAS: A Randomized Trial of Cvac (Autologous Dendritic Cells Pulsed with Recombinant Human Fusion Protein [Mucin 1-Glutathione S-Transferase] Coupled to Oxidized Polymannose) as Maintenance Treatment in Patients with Epithelial Ovarian Cancer (EOC) in Second Remission

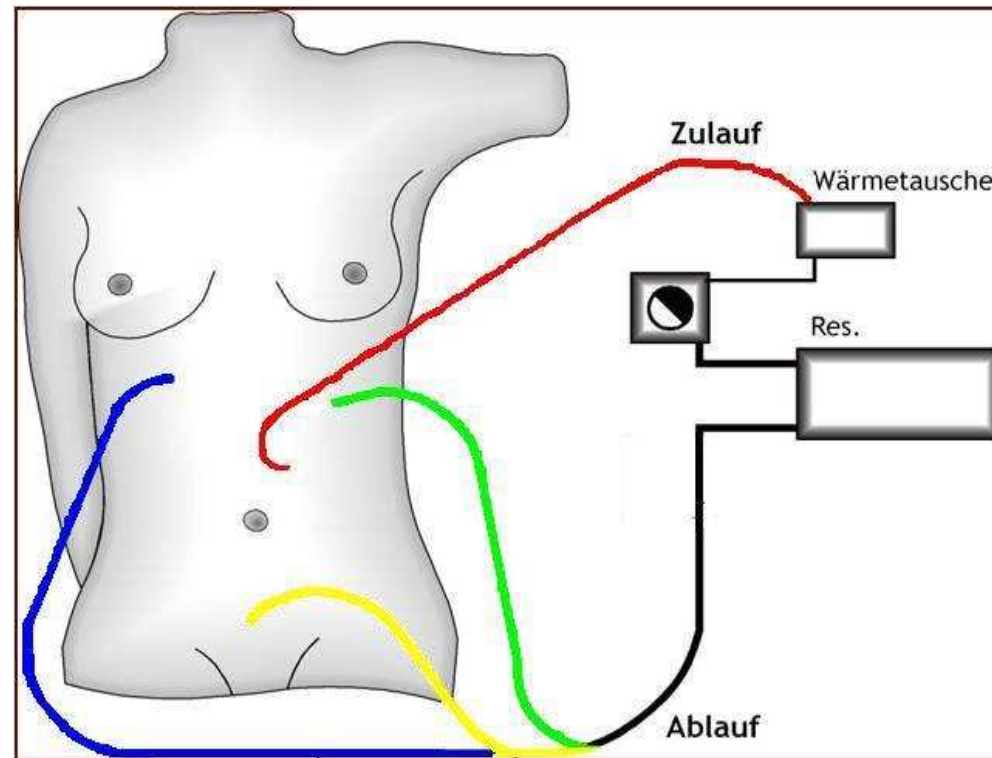


TA-Muc Antikörper bei
Ovarialkarzinomrezidiv mit einem therapiefreiem
Intervall von 0-12 Monate vor letzter CTX

PRODUCT NAME/NUMBER	PankoMab-GEX™
PROTOCOL NUMBER	GEXMab 25201
EUDRACT NUMBER	2013-000931-28
DEVELOPMENT PHASE	2
PROTOCOL TITLE	A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Maintenance Therapy With PankoMab-GEX™ After Chemotherapy in Patients With Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma
INDICATION	Recurrent epithelial ovarian carcinoma

HIPEC

Radikale Tumorresektion mit kompletter Deperitonisierung
 + hypertherme intraperitoneale Chemotherapie



Int J Cancer 2014 Jun, Zivanovic, Kuhn et al.

HIPEC ROC I: A phase I study of cisplatin administered as hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion followed by postoperative intravenous platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer

Dosisfindungsstudie

Ergebnis: Cisplatin 100mg/m² für 90 min bei 41-43°C tolerabel



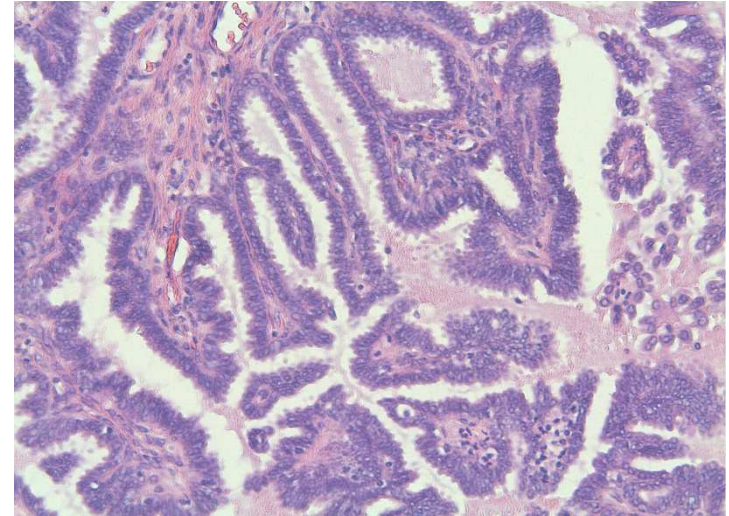
Clinical Trial Synopsis

Clinical trial title	Adjuvant and neoadjuvant trial with HIPEC in epithelial ovarian cancer
Phase of trial	III
Trial short title	ANTHEA
Trial Code	GYN-201203
EudraCT No.	2014-003353-33
Investigational medicinal product, Dose and Mode of Application	Substance: Cisplatin Mode of application: Application via hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC)
Comparative Drug, Dose and Mode of Application	No application of HIPEC
Trial Population	Patients with advanced stage (IIIC and IV (pleura)) ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Postoperative residual disease between 0 and 2 mm
Trial Design	Multi-centre, prospective, randomized, controlled, open-label

Neue WHO Klassifikation seit
01.01.2014

Seröse Borderline Tumoren (55 %)

- SBOT (gewöhnlicher Subtyp)
 - häufig bilateral (30-50%)
 - Mikroinvasion (10%)
 - Mikropapillärer Typ
 - Lymphknotenbeteiligung (20%)
 - peritoneale Implantate (20%)
 - non invasiv
 - invasiv



➤ Gesamtüberleben:

- 95% (keine invasiven Implantate)
- 66% (invasive Implantate)

➤ neue Klassifikation : LGSC des Peritoneums

Muzinöse Borderline Tumoren 40-45 %

MBOT vom intestinalen Subtyp (80 %)

groß

unilateral

Gesamtüberleben 99-100%

Ausschluss eines CA des Gastrointestinaltrakts !

MBOT vom endozervikalen Subtyp (20%)

Neue Klassifikation: Seromuzinöse BOT

SBOT-ähnliche Merkmale

häufig bilateral (40%)

peritoneale Implantate (10%)

Lymphknotenbeteiligung (10%)

