

Metastasiertes Kolorektalkarzinom: SAKK-Studie

## Bevacizumab verzögert Fortschreiten der Erkrankung um rund 5 Wochen

Bei metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) führt die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab (Avastin®) nach der Erstlinientherapie mit Chemotherapie plus Bevacizumab zur Verzögerung der Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Das ergab eine multizentrische Phase-III-Studie der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK), welche in einer «oral presentation» vorgestellt und diskutiert wurde.

Studienleiter Dr. med. Dieter Köberle, Chefarzt Onkologie am Claraspital in Basel, präsentierte die offene, klinische Studie (1), welche Patienten mit nicht resektablem mCRC einschloss, nachdem sie eine standardmässige Erstlinientherapie (Chemotherapie plus Bevacizumab) erhalten hatten. 26 Tumorzentren in der Schweiz waren beteiligt.

### Wie sinnvoll ist die Erhaltungstherapie für ein verbessertes Überleben?

Aufgrund der Zulassungsdaten bei mCRC soll die Erstlinientherapie mit Bevacizumab bis zum Fortschreiten der Krankheit fortgeführt werden. Das ist aber im Fall der Chemotherapie in der Regel nicht haltbar, weil die ununterbrochene Behandlung die Patienten zu sehr belastet. In der Praxis wird die Chemotherapie daher routinemässig nach 4 bis 6 Monaten Behandlungsdauer abgebrochen. Die Fragestellung dieser Therapieoptimierungsstudie betraf die «non-inferiority» des Absetzens des VEGF-Hemmers, was Aussagen dazu erlauben sollte, inwieweit ein Weiterführen der alleinigen Bevacizumabtherapie Überlebensvorteile bringt. In früheren Studien hatte Bevacizumab als Einzeltherapie nur eine marginale Wirkung gezeigt, zudem kann das Medikament Nebenwirkungen verursachen, und es ist kostenintensiv.

### Offene Vergleichsstudie an Schweizer Zentren

262 Patienten mit nicht resektablem mCRC, bei denen es nach 4 bis 6 Monaten unter der genannten Erstlinienbehandlung noch nicht zum Fortschreiten

der Erkrankung gekommen war, wurden im Verhältnis 1:1 einer Behandlungsgruppe mit Bevacizumab (7,5 mg/kg alle 3 Wochen) als Erhaltungstherapie oder der Kontrollgruppe ohne diese Erhaltungstherapie zugeordnet. CT-Aufnahmen erfolgten alle 6 Wochen zwischen Randomisierung und der späteren Krankheitsprogression. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Progression (TTP). Eine Non-Inferiority-Grenze für die Hazard Ratio (HR) von 0,727 wurde zur Aufdeckung einer Differenz der TTP von 6 Wochen oder weniger gewählt (Signifikanzlevel von 10% und einer statistischen Power von 85%).

Eine Non-Inferiority-Grenze für die Hazard Ratio (HR) von 0,727 wurde zur Aufdeckung einer Differenz der TTP von 6 Wochen oder weniger gewählt (Signifikanzlevel von 10% und einer statistischen Power von 85%).

Die 262 Patienten wurden durchschnittlich 28,6 Monate (0,6 bis 54,9 Monate) beobachtet. Die Hauptresultate, gemessen nach Beginn der Erstlinientherapie:

▲ **Die mediane TTP betrug 17,9 Wochen** (95%-KI: 13,3–23,4) unter der Bevacizumaberhaltungstherapie **versus 12,6 Wochen** (95%-KI: 12,0–16,4) bei Absetzen (HR: 0,72; 95%-KI: 0,56–0,92). Der mittlere Zeitgewinn betrug also fast 5 Monate.

▲ **Das mediane PFS betrug 9,5 Monate** (vs. 8,5 Mo.), das **Gesamtüberleben (OS) betrug 24,9 Monate** unter der Erhaltungstherapie (vs. 22,8 Mo.) (HR: 0,73; 95%-KI: 0,57–0,94).

▲ **Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zur Zweitlinientherapie betrug 5,9 Monate** unter Bevacizumab (vs. 4,8 in der Kontrollgruppe).

▲ **Grad-3- bis -4-Nebenwirkungen** unter der Erhaltungstherapie waren selten erhöht.

Die Studie spricht folglich für die Weiterführung der Bevacizumabgabe nach der

Erstlinientherapie; die Konfidenzintervalle für die TTP-Hazard-Rate zeigen die Überlegenheit dieser Erhaltungstherapie. Allerdings war der Zeitgewinn bis zum Beginn der Zweitlinientherapie mit weniger als 6 Wochen moderat.

### Wie viel darf verlängerte Lebensqualität bei fortgeschrittenem Krebs kosten?

Die Resultate wurden schliesslich einer Kostenanalyse (2) unterzogen. Hierbei zeigte sich, dass der Überlebensvorteil der Bevacizumaberhaltungstherapie von 5 Wochen Zeitgewinn bis zum Fortschreiten der Krankheit durchschnittlich 37 600 Franken kostet. Demgegenüber entstanden Gesundheitskosten in der Kontrollgruppe (unter «best supportive care») von 8200 Franken.

Diese Erkenntnis soll zur öffentlichen Diskussion beitragen, was der Therapienutzen kosten darf. Nach Angaben der SAKK ist die vorliegende Studie ein wichtiges Beispiel für eine Therapieoptimierungsstudie, in der eine Behandlung untersucht wird, die für den Patienten weniger belastend ist als die herkömmliche Chemotherapie.

Unterstützt wurde die Studie von der santésuisse, dem Branchenverband der Schweizer Krankenversicherer. Die Kooperation war für die vorliegende Studie ein entscheidender Erfolgsfaktor. Durch die eingesparten Therapiekosten konnte die Studie ohne Zusatzkosten für die Prämienzahler finanziert werden. Insgesamt beteiligten sich 26 kleinere und grössere onkologische Zentren an Spitälern an dieser Studie.

■  
Bärbel Hirrle

#### Quellen:

1. Köberle, D. et al.: Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemo-bevacizumab therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III noninferiority trial (SAKK 41/06). ASCO 2013 Oral presentation. JCO 2013; 31, 15S, Proceedings Part 1/II: #3503.

2. Medienmitteilung der SAKK vom 31. Mai 2013.

Interessenkonflikte: Zusammenarbeit mit der SAKK als Non-Profit-Organisation, keine weiteren deklariert.