

26. April 2016

Nab-Paclitaxel – das innovative Taxan mit besserer Wirksamkeit

Das Taxan nab-Paclitaxel ist aufgrund seiner besonderen Eigenschaften eine attraktive Substanz für die Therapie solider Tumoren und inzwischen beim Mammakarzinom, Pankreaskarzinom und Lungenkarzinom zugelassen. Auf dem diesjährigen Deutschen Krebskongress (DKK) in Berlin diskutierten Experten innovative Therapiekonzepte, die sich mit nab-Paclitaxel als Chemotherapie-Backbone eröffnen.

Brustkrebs

Nab-Paclitaxel hat wegen seiner überzeugenden Wirksamkeit von der AGO Kommission Mamma eine Doppelplus-Empfehlung für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms erhalten. Es bildet durch die nab-(nano)Technologie eine ganz neue Dimension verglichen mit lösungsmittelbasierten Taxanen, hob Prof. Andreas Schneeweiss, Heidelberg, hervor. Die hohe Effektivität und Sicherheit von nab-Paclitaxel bestätigte sich mittlerweile auch in der Primärsituation. In der auf der San Antonio Breast Cancer Conference (SABCS) vorgestellten Phase-III-Studie GeparSepto war nab-Paclitaxel bei Patientinnen mit frühem, nicht metastasiertem Mammakarzinom effektiver als konventionelles Paclitaxel. Beide Taxane waren jeweils Bestandteil eines sequentiellen Taxan/Anthrazyklin-haltigen Regimes, in dem HER2-positive Patientinnen in beiden Armen zusätzlich Trastuzumab und Pertuzumab erhielten.

Mit nab-Paclitaxel konnte im Vergleich zu lösungsmittelbasiertem Paclitaxel die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR) – definiert als kein Tumorrest in Brust und Axilla – signifikant um absolut 9% von 29% auf 38% ($p=0,00065$) verbessert werden. Bei den hochaggressiven und schnell proliferierenden triple-negativen Karzinomen betrug der Unterschied in der pCR-Rate sogar 22% zugunsten von nab-Paclitaxel (48% vs. 26%; $p=0,00027$). „Wir rechnen damit, dass sich dieser Vorteil auch in ein besseres Überleben übertragen wird“, sagte Schneeweiss. Darauf verweist eine Meta-Analyse, wonach Brustkrebspatientinnen mit einer pCR nach neoadjuvanter Therapie ein signifikant besseres Gesamtüberleben hatten als Patientinnen ohne pCR. Nach dem Einschluss von etwa einem Drittel der Patientinnen wurde in GeparSepto die initiale Dosis von 150 mg/m^2 nab-Paclitaxel auf 125 mg/m^2 pro Woche reduziert. Durch dieses Amendment konnte die Rate an peripheren sensorischen Neuropathien von Grad 3/4 von 15% auf 8% reduziert werden (vs. 3% mit konventionellem Paclitaxel), bei Erhalt der Überlegenheit in der pCR-Rate gegenüber konv. Paclitaxel. Sensorische Polyneuropathien von Grad 3/4 bildeten sich in beiden Studienarmen innerhalb von 17 Wochen auf Grad 1 oder besser zurück. Insgesamt waren die pCR-Raten nach Protokollamendment höher, was Schneeweiss mit dem Einschluss von mehr Patientinnen mit höher proliferativen Erkrankungen, bei denen eine Chemotherapie effektiver ist, erklärte. Hochrisiko-Patientinnen mit frühem Mammakarzinom werden häufig mit Carboplatin in Kombination mit einem Taxan behandelt, berichtete

Schneeweiss. In der ADAPT-Studie hat die Kombination aus 125 mg/m² nab-Paclitaxel und Carboplatin (AUC 2, beides d1, 8 q21d) ebenfalls eine sehr hohe Effektivität zeigen können, mit einer „sehr beachtlichen“ pCR-Rate von 46% und einer sehr geringen Grad-3/4-PNP-Rate, so Schneeweiss. „Nab-Paclitaxel ist effektiver als lösungsmittelgebundenes Paclitaxel, weil es höher dosiert werden kann und mehr aktive Substanz am Tumor ankommt. Dieser Effekt ist besonders groß bei aggressiven Tumorerkrankungen wie den triple-negativen Mammakarzinomen. Das Nutzen/Risiko-Profil wird durch die Reduktion von 150 mg/m² auf 125 mg/m² pro Woche verbessert.“

Idealer Kombinationspartner

Ein Hauptvorteil von nab-Paclitaxel ist, dass Lösungsvermittler und Prämedikation mit Dexamethason nicht notwendig sind. Deshalb wird auch in Studien mit Checkpoint-Inhibitoren das nab-Paclitaxel eingesetzt, um nicht durch Glukokortikoid-Prämedikation einen immunsuppressiven Effekt auszulösen. Diese Eigenschaften von nab-Paclitaxel zusammen mit der höheren Wirkstoffkonzentration am Tumor macht nab-Paclitaxel unter den Taxanen zur präferierten Substanz.

Pankreaskarzinom

Die Therapie des Pankreaskarzinoms war geprägt von einer Jahrzehnte währenden Frustration, bis schließlich wirksame Konzepte verfügbar waren. Eines der wesentlichen neuen Konzepte sei laut Prof. Thomas Seufferlein, Ulm, die Kombination aus nab-Paclitaxel + Gemcitabin. Der Vorteil von nab-Paclitaxel beim Pankreaskarzinom ergebe sich durch spezielle Wirkmechanismen dieses Taxans: 1. Das an Albumin gebundene nab-Paclitaxel kann über Caveolin vermittelte Transzytose besser in den Bereich des Tumors aufgenommen werden und 2. nab-Paclitaxel erhöht die Gemcitabin-Konzentration im Tumor über eine Hemmung der Cytidindesaminase, die Gemcitabin abbaut.

Die Kombination von nab-Paclitaxel und Gemcitabin konnte bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom in der Phase-III-Studie MPACT eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie erzielen (ITT-Population: 8,7 vs. 6,6 Monate) mit einer sehr guten Hazard Ratio von 0,72 (p<0,001). „Für das Pankreaskarzinom sind dies enorm gute Werte“, sagte Seufferlein und wies darauf hin, dass die MPACT-Studie im Gegensatz zu allen anderen Studien beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom sowohl Patienten in höherem Lebensalter als auch mit schlechtem Allgemeinzustand einschloss und beide Gruppen ebenfalls von der Kombination profitierten. Unter der Kombination mit nab-Paclitaxel sind erwartungsgemäß mehr Neutropenien und Thrombopenien aufgetreten und als zusätzliche Nebenwirkung die sensorische Polyneuropathie, die jedoch reversibel war. Insgesamt handelt es sich laut Seufferlein um eine verträgliche Therapie, die als Basis für neue Konzepte dienen kann.

Gespannt dürfe man auf die Ergebnisse der globalen Phase-III-Studie AFACT sein, die nab-Paclitaxel + Gemcitabin vs. Gemcitabin in der adjuvanten Situation prüft, sagte Seufferlein. Die Studie sei fast fertig rekrutiert, und man könne innerhalb kurzer Zeit mit den 18-Monats-Daten zum ereignisfreien Überleben rechnen. Seufferlein bezeichnete nab-Paclitaxel + Gemcitabin als ein optimales Backbone für neue Therapiekonzepte – sei es für die Therapiedeeskalation,

Sequenztherapie oder die adjuvante und neoadjuvante Therapie. Die Kombination aus nab-Paclitaxel + Gemcitabin würde somit das ganze Therapiespektrum beim Pankreaskarzinom abdecken – auch im Bereich neuer Ansätze wie Stromatargeting und Checkpoint-Inhibition.

Die von Prof. Seufferlein, Ulm, geleitete NEONAX-Studie untersucht einen neoadjuvanten Therapieansatz bei Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom. Es wird entweder eine neoadjuvante Therapie mit 2 Zyklen nab-Paclitaxel + Gemcitabin gegeben, gefolgt von der Resektion und weiteren 4 Zyklen einer adjuvanten Therapie mit nab-Paclitaxel + Gemcitabin, oder die Patienten werden einer primären Resektion zugeführt, an die sich eine adjuvante Behandlung mit nab-Paclitaxel + Gemcitabin über 6 Monate anschließt.

Lungenkarzinom

Ein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) wird bei den meisten Patienten im metastasierten Stadium entdeckt. „Große Fortschritte wurden in den letzten Jahren bei der Identifikation therapierbarer onkogener Alterationen gemacht“, bemerkte Prof. Martin Reck, Großhansdorf. Die meisten Patienten seien jedoch nach wie vor Kandidaten für eine Platin-basierte Chemotherapie. Einer der Therapiestandards ist die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel. Da sich nab-Paclitaxel in der Applikation, Co-Medikation, aber auch in der Wirkungsweise vom lösungsmittelbasierten Paclitaxel und Docetaxel unterscheidet, ist nab-Paclitaxel für die Therapie des Lungenkarzinoms eine sehr interessante Alternative, sagte Reck.

Die zulassungsrelevante Phase-III-Studie bei 1.052 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bestätigt für nab-Paclitaxel + Carboplatin in der Erstlinientherapie eine verbesserte Ansprechrate von 33% vs. 25% gegenüber lösungsmittelbasiertem Paclitaxel + Carboplatin ($p=0,005$). Innerhalb dieser Studie wurde die Verbesserung mit nab-Paclitaxel insbesondere in der Gruppe der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom beobachtet (41% vs. 24%; $p=0,001$).

In den sekundären Endpunkten medianes progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) war die Effektivität beider Therapieschemata vergleichbar (6,3 vs. 5,8; HR=0,902 bzw. 12,1 vs. 11,2 Monate; HR=0,922). Innerhalb der Subgruppen war das mediane PFS konsistent, mit einem leichten Trend zugunsten von nab-Paclitaxel. Als interessant für die Praxis nannte Reck die Beobachtung eines Überlebensvorteils mit nab-Paclitaxel in der Gruppe der älteren Patienten (≥ 60 Jahre). Reck: „Ein Signal, das weiter untersucht werden muss.“

Studien mit nab-Paclitaxel beim

Lungenkrebs

- Phase-IV-Studie für ältere Patienten (70+) mit fortgeschrittenem NSCLC. Geprüft werden Sicherheit und Effektivität von 2 Regimen nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02151149. Die Studie rekrutiert.
- Phase-II-Studie, die Sicherheit und Effektivität von nab-Paclitaxel + orales Azacitidin (CC-486) vs. nab-Paclitaxel-Monotherapie in der Zweitlinie prüft bei Patienten mit NSCLC mit nicht-Plattenepithelhistologie. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02250326. Die Studie rekrutiert.
- Phase-III-Studie mit dem anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab (MPDL3280) in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel oder Carboplatin + nab-Paclitaxel versus Carboplatin + nab-Paclitaxel bei Patienten mit Plattenepithel-NSCLC Stadium IV. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02367794. Die Studie rekrutiert.

Unter der Kombination mit nab-Paclitaxel war die Rate an Anämien und Thromozytopenien höher, allerdings war kein Anstieg an therapierelevanten Blutungen aufgetreten. Die Rate an schweren therapiebedingten Neutropenien war signifikant niedriger unter nab-Paclitaxel. Erfreulicherweise war die Neurotoxizität – und insbesondere die schwere Neurotoxizität – signifikant verringert in der Gruppe von Patienten, die mit nab-Paclitaxel behandelt wurden. Auch war der Anteil der Patienten in der nab-Paclitaxel-Gruppe, die keine Neurotoxizität entwickelten, höher als in der Vergleichsgruppe.

Der Vorteil von nab-Paclitaxel bzgl. der Neurotoxizität bestand über alle Therapiezyklen, sodass Reck zusammenfasste: „Wir haben mit nab-Paclitaxel ein neues Taxan für die Therapie des NSCLC, mit dem höhere Ansprechraten erzielt werden können im Vergleich zu Paclitaxel bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit. Es besteht eine gute Wirkung beim Plattenepithelkarzinom. Nab-Paclitaxel ist eine interessante Substanz für viele Patienten, die wir jeden Tag in der Praxis sehen: Das sind die Älteren und die Patienten in reduziertem Allgemeinzustand. Gleichzeitig ist nab-Paclitaxel eine sehr attraktive Substanz für viele Studien, die gegenwärtig in Entwicklung sind und rekrutieren.“

as

Quelle: Symposium „Mit nab-Paclitaxel zu innovativen Therapiekonzepten“, DKK, 26.02.2016, Berlin; Veranstalter: Celgene