

15. April 2013

Bevacizumab-haltige Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC als First-Line-Standard bestätigt und in neuen ESMO-Guidelines mit IA-Empfehlung bewertet

First-Line-Schemata mit Bevacizumab (Avastin®) gelten heute beim fortgeschrittenen Nicht-Plattenepithel-NSCLC als Therapiestandard. Dieser hohe Stellenwert basiert unter anderem auf den Ergebnissen der Phase-III-Studien E4599 und PointBreak sowie den neuen ESMO-Guidelines. Die Bedeutung der aktuellen Studiendaten für die klinische Praxis und die Grundlagen der neuen ESMO-Empfehlungen erläuterten Dr. Claus-Peter Schneider, Bad Berka, und PD Dr. Martin Reck, Großhansdorf, bei der Jahreskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) in Hannover [1].

In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, nicht-squamösen NSCLC wird in Deutschland zunehmend Carboplatin eingesetzt, wobei das Platinderivat u. a. mit Pemetrexed kombiniert wird. Zur Wirksamkeit dieser Dublette gab es bislang allerdings nur wenige Studiendaten. Vor diesem Hintergrund forderte die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA die Durchführung einer Phase-III-Studie, in der Carboplatin/Pemetrexed + Bevacizumab mit dem in den USA als Goldstandard etablierten Sandler-Schema mit Paclitaxel/Carboplatin + Bevacizumab verglichen werden sollte [2]. Mit diesem First-Line-Schema war zuvor in der E4599-Studie ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu Paclitaxel/Carboplatin gezeigt worden [3]. Patienten mit Adenokarzinom erreichten in der Phase-III-Studie ein medianes Gesamtüberleben von 14,2 Monaten (vs. 10,3 Monate unter Paclitaxel/Carboplatin) und hatten damit einen Überlebensvorteil von circa 4 Monaten im Vergleich zu den allein chemotherapeutisch behandelten Patienten [4].

PointBreak bestätigt Sandler-Schema als First-Line-Standard

In der Phase-III-Studie PointBreak erhielten Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-Plattenepithel-NSCLC im experimentellen Arm (n=472) eine Induktionstherapie mit 4 Zyklen Pemetrexed/Carboplatin + Bevacizumab, an die sich bei Krankheitskontrolle eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed + Bevacizumab anschloss. Im Kontrollarm (n=467) wurde als First-Line-Therapie Paclitaxel/Carboplatin + Bevacizumab gegeben und bei Erreichen einer Remission oder Krankheitskontrolle der VEGF-Antikörper als Monotherapie bis zur Progression verabreicht. Primärer Studienendpunkt der auf Überlegenheit des experimentellen Pemetrexed-Schemas ausgelegten PointBreak-Studie war das Gesamtüberleben (OS) [2].

Entgegen der Studienhypothese war bei dem experimentellen Schema mit Pemetrexed das mediane OS nicht länger als bei dem weniger kostenintensiven Sandler-Schema (12,6 Monate [Pemetrexed/Carboplatin + Bevacizumab] vs. 13,4 Monate [Paclitaxel/Carboplatin + Bevacizumab]; HR 1,00; p=0,949). Damit verfehlte die PointBreak-Studie den primären Endpunkt.

Bei der Analyse unerwünschter Ereignisse (Grad 3/4) fielen im Kontrollarm insbesondere die erhöhte Rate an Neutropenie, febriler Neutropenie, sensorischer Neuropathie und Alopezie (Grad 2) auf, während im Pemetrexed-Arm signifikant vermehrte, schwere Thrombozytopenien und Anämien berichtet wurden. Die Inzidenz einer

subjektiv belastenden Fatigue war bei dem Pemetrexed-Schema doppelt so hoch wie bei dem Sandler-Schema (10,9% vs. 5,0%). Wie Schneider aufgrund seiner Beobachtungen in der täglichen Praxis erläuterte, kann "der objektiv als Tumorverkleinerung messbare Nutzen einer Therapie relativiert werden, wenn Patienten von einer subjektiv stark belastenden Fatigue betroffen sind".

Bevacizumab zweimal mit höchstem Empfehlungsgrad bewertet

Die zuerst in der E4599-Studie gezeigte Überlegenheit des Sandler-Schemas war ausschlaggebend dafür, dass die First-Line-Kombination mit Paclitaxel/Carboplatin + Bevacizumab in den neuen ESMO-Guidelines bei höchster Evidenz mit dem höchsten Empfehlungsgrad IA bewertet wurde. Zusätzlich erhielt Bevacizumab in Kombination mit jeder Cisplatin- oder Carboplatin-Dublette eine IA-Empfehlung [5]. Nach Aussagen von Reck, der als Mitglied der ESMOGuidelines Working Group Mitautor der Therapieempfehlungen ist, basiert diese Empfehlung auf den Ergebnissen von zwei großen Metaanalysen mit jeweils mehr als 2.000 Patienten, bei denen Bevacizumab in Kombination mit unterschiedlichen Platin-Dubletten evaluiert worden war. In beiden Metaanalysen zeigte sich durch die Zugabe von Bevacizumab zu einer Platin-haltigen Chemotherapie eine signifikante Abnahme des Mortalitäts- und Progressionsrisikos [6, 7].

Fazit für die Praxis

Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-Plattenepithel-NSCLC, die für eine First-Line-Therapie mit Carboplatin geeignet sind, profitieren von dem Sandler-Schema, bei dem Carboplatin mit Paclitaxel + Bevacizumab kombiniert und der VEGF-Antikörper nach Erreichen einer Remission oder Krankheitsstabilisierung als Monotherapie bis zur Progression gegeben wird. Das in der E4599-Studie überlegene First-Line-Schema wurde in der Phase-III-Studie PointBreak als Therapiestandard bestätigt und erhielt in den aktualisierten ESMO-Guidelines den höchsten Empfehlungsgrad.

Quellen:

- [1] Pressekonferenz beim DGP-Jahreskongress „Antiangiogene Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC – Bevacizumab-haltige Therapie als First-Line-Standard bestätigt“ am 22.03.2013
- [2] Patel J et al., 2012 Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology (IASCL); Abstract LBA553, Präsentation LBPL1
- [3] Sandler A et al., N Engl J Med 2006; 355: 2542-2550
- [4] Sandler A et al., J Thorac Oncol 2010; 5(9): 1416-1423
- [5] Peters S et al., Ann Oncol 2012; 23 (Suppl. 7): vii56-64
- [6] Soria J et al., Ann Oncol 2013; 24(1): 20-30
- [7] Lima A et al., PLoS One 2011; 6(8): e22681