

Neues Therapiekonzept beim NSCLC

Erhaltungstherapie mit Pemetrexed verzögert den Progress signifikant

Bad Homburg, 6.12. 2011 – Grundsätzlich kommen etwa 50–60 Prozent der Lungenkarzinom-Patienten für eine Erhaltungstherapie infrage, das sind jene in gutem Allgemeinzustand, welche auf 4–6 Zyklen einer platinhaltigen First-Line-Therapie mit zumindest SD angesprochen haben und keine protrahierten Toxizitäten aufweisen. Ein Vorteil scheint sich für symptomatische Patienten zu ergeben, bei denen durch die Maintenance eine bessere Symptomkontrolle erzielt werden kann, aber auch für jene Patienten mit hoher Tumorlast oder einem rasch wachsenden, aggressiven Tumor.

Im Oktober 2011 wurde die bestehende Zulassung für Pemetrexed (Alimta®) erweitert. Diese eröffnet den Weg in ein neues Therapiekonzept beim fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC. Ab sofort können Patienten, die in der Induktionstherapie Pemetrexed/Cisplatin erhalten haben und deren Krankheitsverlauf stabil war bzw. bei denen der Tumor ein Ansprechen gezeigt hat, mit Pemetrexed weiter therapiert werden. Somit entfällt ein Medikamentenwechsel („Switch“).

Die Zulassung basiert auf Daten der PARAMOUNT-Studie¹ die zeigen konnte, dass der Einsatz von Alimta® bei Patienten, die auf eine initiale Behandlung mit Pemetrexed/Cisplatin angesprochen hatten, die Tumorkontrolle verbessern und eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreichen kann. Die Zulassung von Alimta® stellt eine bedeutsame Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten beim fortgeschrittenen NSCLC dar. Nun besteht für Patienten, die bereits eine Erstlinientherapie mit Pemetrexed/Cisplatin erhalten haben, die Möglichkeit der verlängerten Tumorkontrolle ohne zeitlichen Verzug durch kontinuierliche Weiterbehandlung mit dem in der Induktionsphase verwendeten Zytostatikum.

Die Erhaltungstherapie mit einer dem Patienten bereits bekannten Substanz sorgt für ruhigere Abläufe, indem Therapiepausen und Medikamentenwechsel vermieden werden. Es setzt aktives Handeln an die Stelle von passivem Abwarten. „Wir freuen uns über die Zulassung von Pemetrexed als erste 1st-line Erhaltungstherapie“, sagte Dr. Martina Witzel, Direktorin Lilly Onkologie Deutschland. „Für Ärzte und Patienten eröffnet sich eine neue und innovative Behandlungsoption, um eine möglichst langfristige Tumorkontrolle zu erreichen“.

Die PARAMOUNT-Studie: Pemetrexed-Erhaltung als neues Therapieprinzip beim NSCLC?

Bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2011 wurden Ergebnisse der Phase-III-Studie „Paramount“ zur Erhaltungstherapie nach Platin-haltiger Induktionstherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) veröffentlicht. Laut P.D. Dr. Martin Reck, Großhansdorf konnte mit Pemetrexed im Anschluss an die First-Line-Therapie das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Best-Supportive-Care signifikant verlängert werden.

Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) im fortgeschrittenen Stadium kommt es - auch wenn Patienten zunächst gut auf eine Platin-haltige Chemotherapie ansprechen - nach Therapieende früher oder später zum Progress. Es wird diskutiert, ob durch eine Erhaltungstherapie mit geringerer Intensität, die Zeit bis zum Progress und möglicherweise auch das Gesamtüberleben verlängert werden kann.

Erstmals wurde dieses Konzept randomisiert und prospektiv in der Phase-III-Studie Paramount untersucht, in der die Patienten eine First-Line-Therapie mit Pemetrexed (Alimta®) und Cisplatin bekommen hatten. Patienten, die unter dieser Therapie nicht progredient waren, bekamen im Anschluss randomisiert weiterhin Pemetrexed (n=359) in der gleichen Dosierung (500 mg/m² alle drei Wochen) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder ausschließlich eine optimale supportive Behandlung (n=180). Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, sagt Reck.

Erhaltungstherapie verzögert den Progress

Durch die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed wurde das PFS signifikant verlängert. Die Patienten lebten im Mittel 3,9 Monate (95 %-Konfidenzintervall: 3,0–4,2) ohne Progress, während die Erkrankung bei den Patienten ohne Pemetrexed bereits im Mittel nach 2,6 Monaten fortgeschritten war (95 %-Konfidenzintervall: 2,2–2,9). Auch der Anteil der Patienten, bei denen die Erkrankung zunächst unter Kontrolle gehalten werden konnte, war mit der Erhaltungstherapie signifikant höher (71,8 % vs. 59,6 %, p=0,009).

Die Rate an therapiebedingten schweren unerwünschten Wirkungen (Grad 3/4) betrug im Pemetrexed-

Arm 8,9 % und im Placebo-Arm 2,8 %. Mit 5,3 % waren die Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen eher selten.

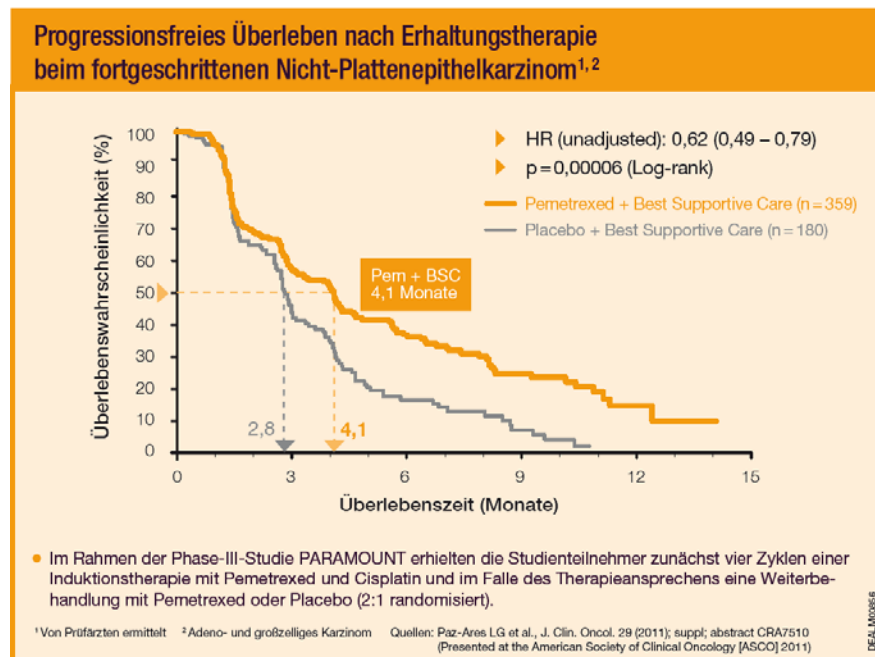
Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wurde erreicht

Paramount ist die erste prospektive randomisierte Phase-III-Studie einer „Continuation Maintenance“ mit Pemetrexed nach Induktion mit Cisplatin/Pemetrexed. Primäres Zielkriterium der Studie, Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, wurde erreicht, wobei auch der Einfluss der Erhaltungstherapie auf die Gesamtüberlebenszeit von Bedeutung ist. Diese Daten liegen noch nicht vor. Für die Zukunft und den klinischen Alltag mag von Bedeutung sein, dass unter der „Continuation Maintenance“ der größte Zugewinn an PFS bei Patienten mit echter Remission unter der Induktion zu verzeichnen war, wohingegen in den Studien zur „Switch Maintenance“ der größte Therapieeffekt bei den Patienten beobachtet wurde mit Tumorstabilisierung unter der Primärtherapie.

Die bestehende Zulassung von Pemetrexed wurde durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) am 26. Oktober 2011 erweitert: Pemetrexed in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.

Fazit

Eine Erhaltungstherapie stellt beim NSCLC einen Paradigmenwechsel dar: Bisher forderten die Daten und damit die verschiedenen Guidelines eine platinhaltige First-Line-Therapie über maximal 4 Zyklen, dann eine Therapiepause und schließlich beim Auftreten einer Progression eine Second-Line-Therapie. Nun ließ sich aber darstellen, dass es durch eine verlängerte Therapie gelingt, die progressionsfreie Zeit signifikant zu verlängern. Die Patienten lebten im Mittel 3,9 Monate (95 %-Konfidenzintervall: 3,0–4,2) ohne Progress, während die Erkrankung bei den Patienten ohne Pemetrexed bereits im Mittel nach 2,6 Monaten fortgeschritten war (95 %-Konfidenzintervall: 2,2–2,9). Zusammenfassend ist diese Studie die einzige große prospektiv randomisierte Studie zur Continuous Maintenance. Sie zeigt, Pemetrexed ist eine wirksame Substanz in der Maintenance-Therapie, auch nach Induktionstherapie mit Pemetrexed.



Referenzen

- ¹ Paz-Ares LG et al. PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). [J Clin Oncol 29: 2011 \(suppl; abstr CRA7510\)](#). (Presented at the American Society of Clinical Oncology [ASCO] 2011)

Quelle:

Pressekonzferenz „Neues Therapiekonzept Erhaltungstherapie: Aktuelle Fortschritte in der Behandlung des NSCLC“. Bad Homburg, 6. Dezember 2011 – Veranstalter: Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg.

+++ ONKOLOGIE-TELEGRAMM +++