



nab-Paclitaxel, Lieferengpass
7. Dezember 2022

Nanopartikel-Albumin-gebundenes Paclitaxel (nab-Paclitaxel) Lieferengpass - Aktuelle Empfehlungen

Zusammenfassung

Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat die Fachkreise über einen Lieferengpass bei Albumin-gebundenem Paclitaxel (nab-Paclitaxel) informiert. Dieser betrifft die Produkte Abraxane® und Pazener®. Die prognostizierte Laufzeit der Lieferengpässe wird aktuell mit ca. zwei Monaten bis Ende Januar 2023 angegeben [1]. Es handelt sich hierbei nicht um einen Lieferabbruch, sondern um eine reduzierte Verfügbarkeit. Gleichzeitig ist derzeit nicht gesichert, dass das Arzneimittel ab Februar 2023 wieder bedarfsgerecht zur Verfügung stehen wird.

Nab-Paclitaxel ist Bestandteil der Chemotherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) in unterschiedlichen Indikationen. Es steht nicht auf der WHO Model List of Essential Medicines, wird aber in den aktuellen, in Deutschland gültigen Leitlinien in den folgenden Indikationen empfohlen:

- Lungenkarzinom, nichtkleinzellig (NSCLC), metastasiert: Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin (Abraxane®, Pazener®);
- Mammakarzinom, metastasiert: Monotherapie, wenn die Erstlinientherapie fehlgeschlagen und eine Anthrazyklin-haltige Therapie nicht indiziert ist; Kombination mit Atezolizumab in der Erstlinientherapie beim triple negativen Mammakarzinom (Abraxane®, Pazener®);
- Pankreaskarzinom, metastasiert: Erstlinientherapie in Kombination mit Gemcitabin (Abraxane®).

Für den Einsatz von nab-Paclitaxel beim Pankreaskarzinom gibt es insbesondere bei Älteren und bei Pat. in reduziertem Allgemeinzustand keine gleichwertige Alternative. Auch beim metastasierten, PD-L1 positiven, triple-negativen Mammakarzinom ist die Immunchemotherapie nur in Kombination mit nab-Paclitaxel zugelassen. Für andere Indikationen beim Lungenkarzinom und beim Mammakarzinom gibt es Mono- bzw. Kombinationstherapien mit vergleichbarer Wirksamkeit in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit. Diese sind z. T. mit einer höheren Rate an schweren Nebenwirkungen belastet und bedürfen einer individuellen Entscheidung.

Seitens der verantwortlichen Behörden und seitens der pharmazeutischen Unternehmer müssen kurzfristig alle verfügbaren Ressourcen genutzt werden, um die Versorgung mit nab-Paclitaxel insbesondere bei den Pat. zu sichern, bei denen keine zugelassenen und gleich wirksamen Alternativen zur Verfügung stehen.

Hintergrund

Paclitaxel gehört zu den Taxanen. Die ersten klinischen Studien und Zulassungen erfolgten mit Lösungsmittel-basiertem Paclitaxel (solvent based, sb-Paclitaxel). Das Lösungsmittel ist Cremophor. Das Albumin-gebundene Paclitaxel basiert auf einer Nanopartikel-Technologie. Es wurde erstmals 2005 durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) und 2008 durch die (European Medicines Agency (EMA) für die Europäische Union (EU) zugelassen. Bereits im Februar 2022 hatte der Hersteller von Abraxane® über Lieferverzögerungen aufgrund von temporären Produktionsproblemen informiert [1].

Indikationen

Nab-Paclitaxel ist aktuell in drei Indikationen zugelassen. Eine Übersicht über die Zulassungen sowie über Leitlinien-gestützte Empfehlungen für Therapie-Alternativen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Indikationen zum Einsatz von Abraxane® und Pazehir®

| Indikation | Alternativen |
|--|--|
| Lungenkarzinom (NSCLC), metastasiert - Erstlinientherapie, in Kombination mit Carboplatin | andere Platin-haltige Kombinationschemotherapie, regelhaft in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren [2, 3] |
| Mammakarzinom, metastasiert - wenn die Erstlinientherapie fehlgeschlagen und eine Anthrazyklin-haltige Therapie nicht indiziert ist - PD-L1 positiv, triple negativ, Erstlinientherapie in Kombination mit Atezolizumab | Paclitaxel [2-4], Docetaxel [2-4] keine zugelassene Alternative |
| Pankreaskarzinom, metastasiert - Erstlinientherapie, in Kombination mit Gemcitabin | FOLFIRINOX bei Pat. in gutem Allgemeinzustand [2, 3] |

Alternativen

Lungenkarzinom, nichtkleinzellig

In der Erstlinientherapie von Pat. mit metastasiertem Nicht-Plattenepithelkarzinom der Lunge führte die Kombination von Atezolizumab mit Carboplatin / nab-Paclitaxel gegenüber Carboplatin / nab-Paclitaxel zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,79; Median 4,7 Monate) und des progressionsfreien

Überlebens (HR 0,64; Median 1,5 Monate) [5]. Diese Kombination eignet sich u.a. für die Behandlung des TTF1-negativen pulmonalen Adenokarzinoms, da bei dieser Subgruppe auf Pemetrexed verzichtet werden sollte [6]. Auf der Basis indirekter Vergleiche werden diese Platin- und Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapien als gleichwertige Alternative empfohlen:

- Pembrolizumab in Kombination mit einem Platinderivat und Pemetrexed [7].
- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin / Paclitaxel / Bevacizumab (BCP) [8].
- Nivolumab / Ipilimumab in Kombination mit einer Platin-haltigen Chemotherapie [9].

Mammakarzinom

Nab-Paclitaxel ist eine Option der Chemotherapie bei Pat. mit metastasiertem Mammakarzinom. Die Leitlinien empfehlen in dieser Indikation eine sequentielle Monotherapie [2-4]. In einer Metaanalyse zeigte Taxan-haltige Chemotherapie höhere Ansprechraten und eine Verbesserung im progressionsfreien und im Gesamtüberleben [10]. Allerdings sind die Lösungsmittel-basierten Taxane mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen belastet. Das Risiko kann durch den Einsatz von nab-Paclitaxel reduziert werden [11].

In der Erstlinientherapie des metastasierten, triple negativen Mammakarzinoms führte die Kombination von nab-Paclitaxel / Atezolizumab gegenüber nab-Paclitaxel vor allem in der Gruppe der Patientinnen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Steigerung der Überlebensrate nach 2 Jahren [12]. Für andere Taxane wurde dieser Überlebensvorteil nicht gezeigt.

Pankreaskarzinom

In der Zulassungsstudie führte die Kombination von nab-Paclitaxel mit Gemcitabin gegenüber der Gemcitabin-Monotherapie zu einer Erhöhung der Remissionsrate von 7 auf 23% und zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,72; Median 1,8 Monate) [13]. Aufgenommen wurden Pat. mit einem Karnofsky-Status $\geq 70\%$. Andere Taxane sind in dieser Indikation nicht zugelassen. Eine Alternative bei Pat. in gutem Allgemeinzustand ist die Kombinations-Chemotherapie FOLFIRINOX, bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin [14]. Allerdings ist die Therapie mit FOLFIRINOX mit einer höheren Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 und einer Verschlechterung der Lebensqualität belastet [15].

Referenzen

1. <https://anwendungen.pharmnet-bund.de/lieferengpassmeldungen/faces/public/meldungen.xhtml>
2. <https://register.awmf.org/de/start>
3. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>
4. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien_Literatur/AGO_2022D_19_Chemotherapie_beim_met_MaCa_REF.pdf
5. West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:924-937, 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30167-6
6. Frost N, Zhamurashvili T, von Laffert M et al.: Pemetrexed-Based Chemotherapy Is Inferior to Pemetrexed-Free Regimens in Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1)-Negative, EGFR/ALK-Negative Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score Matched Pairs Analysis. *Clin Lung Cancer* 6:e607-e621, 2020. DOI:10.1016/j.clcc.2020.05.014

7. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 378:2078-2092, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
8. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 378:2288-2301, 2018. [DOI:10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948)
9. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al.: First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:198-211, 2021. [DOI:10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0)
10. Ghersi D, Willson ML, Chan MM, et al. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015(6):CD003366. DOI: [10.1002/14651858.CD003366.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003366.pub3)
11. Gradishar, W.J., et al., Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 27: 3611-3619, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.18.5397](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.5397)
12. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 379:2108-2121, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1809615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615)
13. Von Hoff D, Ervin T, Arena FP et al.: Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 369_1691-1703, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1304369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369)
14. Conroy T, Desseigne F, Ychoux M et al.: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 364:1817-1825, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1011923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923)
15. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevi C, Desseigne F et al.: Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. J Clin Oncol 31:23-29, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.4869](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.4869)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Berlin) unter aktiver Mitarbeit von Prof. Dr. Torsten Bauer (Berlin), Prof. Dr. Sara Brucker (Tübingen), Prof. Dr. Hermann Einsele (Würzburg), Prof. Dr. Frank Griesinger (Oldenburg), Dr. med. Sylvia Gütz (Leipzig), Prof. Dr. Andreas Hochhaus (Jena), Prof. Dr. Wolfgang Janni (Ulm), Prof. Dr. Wolfgang Knauf (Frankfurt), Prof. Dr. Diana Lüftner (Bad Buckow), Prof. Dr. Helmut Oettle (Friedrichshafen), Prof. Dr. Antje Reinacher-Schick (Bochum), Prof. Dr. Thomas Seufferlein (Ulm) und Prof. Dr. Maïke de Wit (Berlin) erarbeitet.