

NAB-paclitaxel bij gemetastaseerd mammacarcinoom

Introductie

De rol van taxanen bij de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom is groot. Paclitaxel en docetaxel zijn de meest gebruikte taxanen. Beide middelen zijn hydrofobe substanties en daarom wordt gebruikgemaakt van surfactanten die de oplosbaarheid bevorderen om daarmee parenterale toediening mogelijk te maken. Voor paclitaxel (*surfactant-based* paclitaxel: SB-paclitaxel) wordt gebruikgemaakt van gepolyethyleerde castorolie (Cremophor EL®/ethanol) en bij docetaxel van polysorbaat (Tween® 80/ethanol). Deze surfactanten zijn biologisch en farmacologisch actief en kunnen overgevoeligheidsreacties en perifere neuropathie veroorzaken. Om overgevoeligheidsreacties te voorkomen is premedicatie met hoge dosis corticosteroiden en H₁- en H₂-antagonisten nodig. NAB-paclitaxel is *nanoparticle albumin-bound* paclitaxel. Hierbij wordt albumine gebruikt als drager van paclitaxel, waardoor geen premedicatie nodig is. De dosering paclitaxel kan hoger zijn met NAB-paclitaxel dan met SB-paclitaxel en de infusieduur kan korter zijn. Ten slotte zou de afgifte van paclitaxel in de tumor beter zijn met NAB-paclitaxel dan met SB-paclitaxel.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Er is één fase III-studie uitgevoerd waarin NAB-paclitaxel wordt vergeleken met een taxaan. In deze studie wordt NAB-paclitaxel vergeleken met SB-paclitaxel bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom (41 procent als eerstelijns behandeling, 59 procent als tweedelijns of 'latere' lijns behandeling) [1].

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Indien er bij de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom een indicatie voor het gebruik van een taxaan bestaat, wordt anno 2012 gekozen voor een wekelijks schema met paclitaxel of een 3-wekelijks schema met docetaxel. Daarom is de controle-arm in de studie niet de huidige referentiebehandeling in Nederland.

3. Methode en kwaliteit van de studie

In deze gerandomiseerde multicentrumstudie met open-label-protocol van Gradishar en collega's werden tussen november 2001 en november 2002 460 patiënten geïncludeerd in 70 centra. Het merendeel van de inclusie vond plaats in Rusland en Oekraïne (350 patiënten, 28 centra). Daarnaast vond inclusie plaats in de Verenigde Staten/Canada (37 patiënten, 22 centra) en Groot-Brittannië (67 patiënten, 20 centra). De patiënten waren ten minste 18 jaar oud en hadden een gemetastaseerd mammacarcinoom met meetbare afwijkingen. Ze hadden een indicatie voor monotherapie met paclitaxel, waarbij ze niet eerder behandeld mochten zijn geweest met paclitaxel of docetaxel

voor gemetastaseerde ziekte. Als patiënten in de adjuvante setting behandeld waren geweest met een taxaan, dan moest dit meer dan 1 jaar geleden zijn. Exclusiecriteria waren hersenmetastasen, andere ernstige comorbiditeit, een ECOG-performancesstatus hoger dan 2, hormonale therapie binnen 2 weken voor inclusie, chemotherapie of immunotherapie binnen 4 weken voor inclusie, neuropathie (NCI-CTC) graad \geq I en eerdere overgevoeligheidsreacties op de studiemedicatie.

De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) voor behandeling met NAB-paclitaxel (260 mg/m² intraveneus in 30 minuten eenmaal per 3 weken) zonder premedicatie of SB-paclitaxel (175 mg/m² intraveneus in 3 uur eenmaal per 3 weken) met premedicatie. Twee dosisreducties waren toegestaan voor NAB-paclitaxel (ieder 40 mg/m²). Dosisreducties voor paclitaxel mochten worden gegeven zoals lokaal gebruikelijk was. Beeldvormend onderzoek vond plaats voor start van de studie, na 5, 9 en 15 weken behandeling en aan het einde van de behandeling.

Deze studie had een *non-inferiority design* met als doel aan te tonen dat NAB-paclitaxel ten minste 75 procent zo actief is als SB-paclitaxel ten aanzien van het primaire eindpunt objectieve responskans (ORR), ervan uitgaande dat deze 20 procent hoger was dan die van SB-paclitaxel. Het primaire eindpunt ORR werd op drie manieren gemeten: *non-inferiority* voor alle patiënten, *superiority* voor alle patiënten en *superiority* voor patiënten die NAB-paclitaxel als eerstelijns behandeling kregen. Secundaire eindpunten waren tijd tot progressie (TTP) en totale overleving (OS). In de statistische paragraaf van de studie staat niet vermeld of deze analyses van tevoren waren gepland. Vragenlijsten voor de kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30) werden afgenomen. Er werd geen informatie gegeven over de hormoonreceptorstatus of HER2-neu-status van de tumoren.

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

De groepen waren vergelijkbaar met betrekking tot alle baseline-karakteristieken. Ruim driekwart van de patiënten was eerder behandeld met een antracycline, waarbij een groot deel deze behandeling had gekregen voor gemetastaseerde ziekte (50 procent in NAB-paclitaxelgroep, 58 procent in SB-paclitaxelgroep). Een klein percentage van de deelnemers was 65 jaar of ouder (13 procent in NAB-paclitaxelgroep, 14 procent in SB-paclitaxelgroep). De ORR voor alle patiënten was 33 procent in de NAB-paclitaxelgroep en 19 procent in de SB-paclitaxelgroep ($P = 0,001$). Voor patiënten die eerstelijns behandeling kregen waren deze percentages 42 versus 27 procent ($P = 0,029$) en voor tweedelijns en 'hogere' lijns therapie 27 versus 13 procent ($P = 0,006$). De mediane TTP was 23,0 weken voor patiënten behandeld met NAB-paclitaxel en 16,9 weken voor patiënten behandeld

met SB-paclitaxel (HR: 0,75; P = 0,006). Voor patiënten die hun behandeling als eerstelijns therapie kregen was er geen significante verbetering van TTP (24,0 versus 19,7 weken; NS). Voor de patiënten die hun behandeling als tweedelijns of 'hogere' lijns therapie kregen was er wel een significante verbetering van TTP (20,9 versus 16,1 weken; HR: 0,73; P = 0,020). Er werd geen overlevingsvoordeel gezien voor de hele groep patiënten die NAB-paclitaxel kreeg vergeleken met de groep die SB-paclitaxel kreeg, noch voor de patiënten die NAB-paclitaxel als eerstelijns therapie kregen. Voor de patiënten die NAB-paclitaxel als tweedelijns of 'hogere' lijns therapie kregen bestond er wel een overlevingsvoordeel (56,4 versus 46,7 weken; HR: 0,73; P = 0,024).

In beide groepen kwamen nauwelijks overgevoeligheidsreacties voor (1 versus 2 procent), maar ondanks premedicatie was er toch een aantal overgevoeligheidsreacties graad III in de groep SB-paclitaxel (5 patiënten). Bij 8 procent van de patiënten in de groep NAB-paclitaxel was premedicatie noodzakelijk.

Neutropenie graad IV trad meer op in de SB-paclitaxel-groep (22 versus 9 procent; P < 0,001), zonder dat dit leidde tot meer infecties. Neuropathie graad III trad meer op tijdens behandeling met NAB-paclitaxel (10 versus 2 procent; P < 0,001). In de SB-paclitaxel-groep trad meer hyperglykemie op (7 versus 1 procent; P = 0,003). In beide groepen overleed een klein percentage van de deelnemers tijdens de studie ten

gevolge van ziekteprogressie (respectievelijk 3 en 4 procent); in de SB-paclitaxel-groep is 1 patiënt mogelijk overleden door de behandeling. Analyses van de kwaliteit van leven lieten geen verschil zien tussen beide groepen.

Samenvattend

Bij deze studie is een aantal kritische kanttekeningen te plaatsen. De controle-arm in de studie is geen standaardbehandeling in Nederland. Meestal wordt een schema met wekelijks paclitaxel of 3-wekelijks docetaxel toegepast. Het primaire eindpunt van de studie (ORR) is geen relevant eindpunt. De kwaliteit van de studie laat te wensen over, met name gezien de inclusie in zeer veel centra en het ontbreken van relevante informatie over de hormoonreceptorstatus en de HER2-neu-status van de tumoren.

In deze studie bij gemetastaseerd mammacarcinoom geeft behandeling met NAB-paclitaxel een hogere ORR (33 versus 19 procent; P = 0,001) en een langere TTP (23,0 versus 16,9 weken; P = 0,006) dan behandeling met SB-paclitaxel. Er is geen significant verschil in overleving. Hiermee voldoen de resultaten niet aan de PASKWIL-criteria.

De toxiciteit van beide behandelingen verschilde nauwelijks. De kwaliteit van leven was in beide groepen gelijk. In geval van overgevoeligheid voor het surfactant van paclitaxel kan NAB-paclitaxel een alternatief zijn.

Palliatief, effectiviteit		
- progressievrije overleving	23,0 vs 16,9 weken HR: 0,75; P = 0,006	-
- totale overleving	65,0 vs 55,7 weken HR: onbekend; P = 0,374	-
Bijwerkingen		
- lethaal < 5%	0%	+
- acuut, ernstig < 25%	+	+
- chronisch < 10%	+	+
Kwaliteit van leven		
- geen ernstige deterioratie	+	+
Impact van behandeling		
- acceptabele behandellast	+	+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Kosten	1.500 euro per cyclus	

Tabel 1. Resultaten studie Gradishar et al [1] afgezet tegenover PASKWIL-criteria.

5. Kosten

Per cyclus zijn de kosten voor *NAB*-paclitaxel 1.500 euro (5 flacons à 100 mg) en voor *SB*-paclitaxel 60 euro (4 flacons à 100 mg). *NAB*-paclitaxel is voor deze indicatie nog niet beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ).

Conclusie

Bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom en een indicatie voor taxaantherapie (eerstelijns of tweedelijns behandeling) is er geen reden om *NAB*-paclitaxel te verkie-

zen boven *SB*-paclitaxel. *NAB*-paclitaxel is niet effectiever en niet minder toxisch dan *SB*-paclitaxel.

Referentie *NAB*-paclitaxel

1. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7794-803.