

# NAB-paclitaxel bij de behandeling van het gemetastaseerd pancreascarcinoom

## Introductie

NAB-paclitaxel is *nanoparticle albumin-bound* paclitaxel, waarbij albumine wordt gebruikt als drager van paclitaxel in plaats van gepolyethyleerde castorolie (Cremophor EL®/ethanol). Voordelen van NAB-paclitaxel ten opzichte van 'gewoon' paclitaxel zijn het overbodig zijn van het gebruik van premedicatie, een kortere infusieduur en hogere afgifte in de tumor, vooral in aanwezigheid van het albuminebindende eiwit SPARC (*secreted protein acidic rich in cysteine*). In preklinische studies met NAB-paclitaxel werd ook de intratumorale concentratie van gemcitabine verhoogd.<sup>1,2</sup>

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

Er zijn resultaten verschenen van een fase III-studie waarin de behandeling met NAB-paclitaxel gecombineerd met gemcitabine werd vergeleken met monotherapie met gemcitabine bij de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd pancreascarcinoom.<sup>3</sup>

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De laatste Nederlandse richtlijn, gepubliceerd in 2011, stelt dat bij patiënten met een primair lokaal irresectabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom een behandeling met gemcitabine dient te worden overwogen.<sup>4</sup> De controle-arm in de studie met NAB-paclitaxel is derhalve een adequate referentiebehandeling. Echter: in datzelfde jaar verschenen resultaten van een fase III-studie waarin een behandeling met FOLFIRINOX bij fitte patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom een overlevingsvoordeel liet zien van 4,3 maanden (HR: 0,57; 95% CI: 0,45-0,73;  $P < 0,001$ ) ten opzichte van gemcitabine, met hanterbare toxiciteit.<sup>5</sup> Deze combinatietherapie wordt thans in de huidige praktijk ook gebruikt bij deze patiëntencategorie.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

De studie van Von Hoff en collega's is een gerandomiseerde, multicentrische studie (open label), waarin tussen mei 2009 en april 2012 in totaal 861 patiënten werden geïncludeerd in 151 centra verspreid over 11 landen. De patiënten met een histologisch of cytologisch bewezen en meetbaar gemetastaseerd pancreascarcinoom waren ten minste 18 jaar oud en hadden een *Karnofsky Performance Score* (PS) hoger of gelijk aan 70. De metastasen waren binnen 6 weken voor inclusie vastgesteld. Als patiënten in de adjuvante setting waren behandeld met gemcitabine of 5-fluorouracil in combinatie met radiotherapie, dan moest deze behandeling meer dan 6 maanden geleden zijn. Patiënten die in de adjuvante setting met alleen chemotherapie waren behandeld konden niet participeren. Andere inclusie-

criteria waren een adequate nier- en leverfunctie en beenmergreserve.

De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) voor behandeling met NAB-paclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup> intraveneus in 30-40 minuten) gevolgd door gemcitabine 1.000 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 1, 8, 15, 29, 36 en 43 óf gemcitabine-monotherapie 1.000 mg/m<sup>2</sup> intraveneus wekelijks 7 van de 8 weken. De vervolgbehandeling werd in beide armen gegeven op dag 1, 8 en 15 in een cyclus van 4 weken en werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of onacceptabele bijwerkingen. Er was geen mogelijkheid tot cross-over.

Er werd gestratificeerd voor PS, aanwezigheid van levermetastasen en geografische regio. Beeldvormend onderzoek (beoordeeld volgens RECIST 1.0) en meting van het CA 19-9-gehalte vond plaats voor de start van de studie en daarna iedere 8 weken. Het beeldvormend onderzoek werd ook door onafhankelijke onderzoekers beoordeeld.

Het primaire eindpunt van de studie was totale overleving (OS). Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS) op basis van onafhankelijke beoordeling van de beeldvorming en *response rate* (RR). Bijwerkingen werden gescoord volgens NCI-CTC 3.0-criteria.

De studie werd ontworpen om met 90 procent *power* en een tweezijdige alfa van 0,049 een HR op overlijden van 0,769 voor de combinatietherapie versus de monotherapie te kunnen detecteren. Hiervoor waren 842 patiënten en 608 events nodig.

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

De groepen waren vergelijkbaar met betrekking tot baseline-karakteristieken. In totaal 421 patiënten werden met NAB-paclitaxel en gemcitabine behandeld (combinatietherapie) en 402 met gemcitabine alleen (monotherapie). De mediane overleving was 8,5 maanden (95% CI: 7,89-9,53) voor de combinatietherapie versus 6,7 maanden (95% CI: 6,01-7,23) voor de monotherapie (HR: 0,72; 95% CI: 0,62-0,83,  $P < 0,001$ ). Na 1 jaar was de overleving voor de combinatietherapie 35 procent en die voor de monotherapie 22 procent. Na 2 jaar waren deze percentages respectievelijk 9 en 4 procent.

De mediane PFS was 5,5 maanden (95% CI: 4,5-5,9) voor de combinatietherapie versus 3,7 maanden (95% CI: 3,6-4,0) voor de monotherapie, resulterend in HR voor progressie van 0,69 (95% CI: 0,58-0,82;  $P < 0,001$ ). De responskans voor de combinatietherapie was 23 procent (95% CI: 19-27) en voor de monotherapie 7 procent (95% CI: 5-11). De gevonden voordelen van de combinatietherapie strekten zich uit naar de vooraf gedefinieerde groepen (slechtere PS, aanwezigheid van levermetastasen, meer dan 3 locaties van metastasering, gemetasta-

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • winst totale overleving primaire eindpunt (> 2 maanden; HR < 0,7) • winst progressievrije overleving secundair eindpunt (> 2 maanden; HR < 0,7)	8,5 vs 6,7 maanden HR: 0,72; 95% CI: 0,62-0,83; P < 0,001 5,5 vs 3,7 maanden HR: 0,69; 95% CI: 0,58-0,82; P < 0,001	- - - +
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%	4% + +	+ + +
<b>Kwaliteit van leven</b> • geen ernstige deterioratie	?	?
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast	+	+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie	+
<b>Kosten</b>	€ 2.925 per 4 weken	

Tabel 1. Resultaten van studie Von Hoff et al<sup>3</sup> afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

seerde ziekte bij presentatie en een sterk verhoogd CA19-9-gehalte). De mediane behandelduur was 3,9 maanden (range: 0,1-21,9 maanden) voor de combinatietherapie versus 2,8 maanden (range: 0,1-21,5 maanden) voor de monotherapie. In de groep behandeld met *NAB*-paclitaxel en gemcitabine werd bij 41 procent van de patiënten de dosering van *NAB*-paclitaxel verminderd en bij 47 procent de dosering van gemcitabine. In monotherapiegroep vond dosisreductie plaats bij 33 procent van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen (CTC graad 3-4) bij respectievelijk de combinatietherapie en monotherapie waren vermoeidheid (17 versus 7 procent), perifere neuropathie (17 versus 1 procent), diarree (6 versus 1 procent), neutropenie (38 versus 27 procent), koorts tijdens neutropenie (3 versus 1 procent), trombocytopenie (13 versus 9 procent) en anemie (13 versus 12 procent). Graad 3 perifere neuropathie verbeterde vaak na staken van de behandeling en was na mediaan 29 dagen hersteld naar graad 0-1. In beide groepen overleed 4 procent van de patiënten ten gevolge van een bijwerking van de behandeling. Vroegtijdig staken van de behandeling in verband met toxiciteit gebeurde bij 20 procent van de patiënten die combinatietherapie kregen en bij 7 procent van de patiënten die monotherapie met gemcitabine kregen (appendix-artikel). Andere bijwerkingen die vaker voorkwamen bij de combinatietherapie dan bij de monotherapie waren sepsis (5 versus 2 procent) en pneumonitis (4 versus 1 procent). In beide groepen werden frequent groeifactoren gebruikt (26 versus 15 procent), hetgeen in Nederland ongebruikelijk is.

### Samenvattend

In deze gerandomiseerde fase III-studie bij patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom geeft behandeling met de combinatie van *NAB*-paclitaxel en gemcitabine een langere mediane overleving (8,5 maanden; 95% CI: 7,89-9,53) dan de

behandeling met gemcitabine-monotherapie (6,7 maanden; 95% CI: 6,01-7,23; HR: 0,72; 95% CI: 0,62-0,83; P < 0,001). Deze verbetering in overleving, het primaire eindpunt van de studie, voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

### 5. Kosten

Voor de behandeling met *NAB*-paclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup>) zijn bij een lichaamsoppervlak van 1,8 m<sup>2</sup> (totaal 225 mg) bij iedere gift 3 ampullen van 100 mg nodig. De kosten hiervoor bedragen 975 euro per gift en 2.925 euro per cyclus van 28 dagen. De mediane behandelduur was 3,9 maanden. Er is geen vergoeding volgens het GVS.

### Conclusie

Er is geen plaats voor de behandeling met de combinatie van *NAB*-paclitaxel en gemcitabine bij de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd pancreascarcinoom.

### Referenties *NAB*-paclitaxel

<sup>1</sup> www.ema.europa.eu.

<sup>2</sup> Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4548-54.

<sup>3</sup> Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691-703.

<sup>4</sup> Busch ORC, Van Eijck CHJ, Blaauwgeers HGT, et al. Landelijke evidence-based richtlijn pancreascarcinoom versie 2.0 (www.oncoline.nl/pancreascarcinoom). Integraal Kankercentrum Nederland, 22 augustus 2011.

<sup>5</sup> Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.