

Documento PTR n. 134 relativo a:

PACLITAXEL ALBUMINA

Agg. Marzo 2013

Luglio 2011

PACLITAXEL ALBUMINA (NAB-PACLITAXEL)**Indicazioni registrate**

Nab-paclitaxel in monoterapia è indicato nel trattamento di II linea del tumore metastatico della mammella per le quali un trattamento standard contenente antracicline non è indicato. La dose raccomandata di Abraxane è di 260 mg/m² ogni 3 settimane

ATC L01CD01 - Alcaloidi da piante ed altri prodotti naturali – Taxani

Regime di fornitura: OSP

Classe di rimborsabilità: H

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Non esiste, ad oggi, un trattamento raccomandato nella neoplasia della mammella metastatica; assumendo la condizione di indicazione alla chemioterapia, e della non indicazione ad un trattamento con antracicline, i trattamenti di riferimento, secondo le linee guida AIOM 2012¹ possono così essere identificati:

- Polichemioterapia:
 - o nelle pazienti pretrattate con antracicline: docetaxel/capecitabina o paclitaxel gemcitabina (questi ultimi due regimi sono approvati per le pazienti pretrattate con antracicline), docetaxel/gemcitabina, CMF
 - o nelle pazienti pretrattate con antracicline e/o taxani: vinorelbina/capecitabina, doxorubicina liposomiali/ciclofosfamida.

- Monochemioterapia:

Considerati molto attivi sono:

- o Taxani: paclitaxel, docetaxel, Nab-paclitaxel
- o Alcaloidi della vinca: vinorelbina
- o Fluoropirimidine orali: capecitabina
- o Eribulina

Considerati moderatamente attivi sono:

- o Ciclofosfamida
- o Fluorouracile
- o Metotrexate
- o Mitoxantrone
- o Mitomicina C
- o Cisplatino (maggiore attività è stata osservata in tumori insorti in donne con mutazione di BRCA1)

- o Carboplatino
- o Gemcitabina
- o Ifosfamida

Nella II°-III° linea di trattamento, la scelta dipende in gran parte dai trattamenti ricevuti in precedenza, dalla risposta ottenuta, dall'intervallo libero da progressione, oltre che dalle condizioni della paziente e dalla presenza di sintomi.

Riguardo all'impiego del paclitaxel nel trattamento della malattia metastatica, evidenze di letteratura (ottenute in pazienti per lo più non pretrattati con taxani, in neoadiuvante, adiuvante o I° linea metastatica) suggeriscono una superiorità della schedula settimanale rispetto alla somministrazione ogni 3 settimane, raccomandandone l'uso per la pratica clinica, per un migliore profilo di tossicità ed efficacia²⁻³. La schedula settimanale di paclitaxel è risultata peraltro di efficacia sovrapponibile alla schedula trisettimanale di docetaxel.⁴

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

La registrazione di nab-paclitaxel dopo fallimento di una I° linea nel tumore della mammella metastatico non candidato ad un trattamento con antracicline si basa su 2 studi di fase II ed 1 studio di fase III⁵.

In quest'ultimo⁵ sono state arruolate complessivamente 454 pazienti randomizzate poi ad un trattamento con paclitaxel 175 mg/m² ogni 3 settimane (N=225), o nab-paclitaxel 260 mg/m² ogni 3 settimane (N=229). Il 14% delle pazienti non era stato pretrattato con chemioterapia, il 27% era stato trattato unicamente con chemioterapia adiuvante, il 40% con chemioterapia di I° linea per la malattia metastatica, ed il 19% con chemioterapia in regime adiuvante e di I° linea. Riguardo alle pazienti trattate in II° linea (indicazione di registrazione) sono state

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

osservate una Response Rate del 26.5% (IC95%=18.98-34.05) e del 13.2% (IC95%=7.54-18.93) ($p=0.006$), un Tempo Mediano alla Progressione di 20.9 (IC95%=15.7-25.9) e 16.1 (IC95%=15-19.3) settimane ($p=0.011$), ed una sopravvivenza mediana di 56.4 (IC95%=45.1-76.9) e 46.7 (IC95%=39-55.3) settimane ($p=0.02$) rispettivamente per nab-paclitaxel e paclitaxel somministrati in monochemioterapia ed in schedule trisettimanali.

Successivamente allo studio di fase III che ha portato alla registrazione nel trattamento di II°-III° linea del tumore della mammella metastatico in pazienti non candidate all'uso di antracicline, sono stati pubblicati dati relativi a studi di fase II con uso di nab-paclitaxel in I° linea nel tumore della mammella metastatico, all'uso di schedule settimanali (in I° linea o in linee successive alla prima), in regimi di associazione (in I° linea o in linee successive alla prima). Per quanto riguarda lo studio che ha confrontato le diverse modalità di somministrazione di nab-paclitaxel⁷, la schedula settimanale (in particolare alla dose di 150 mg/mq) ha fornito risultati superiori al docetaxel ogni 3 settimane in termini di PFS e un dato indicativo di miglioramento, tenuto conto delle piccole dimensioni dello studio, per la risposta obiettiva (rispettivamente 12,9 vs 7,5 mesi, $p=0.065$; 49% vs 35%, $p=0.224$). Un update dello studio presentato ad ASCO 2011 ha riportato anche un vantaggio in OS (33 vs 26 mesi). Dati di maggiore efficacia sono stati riportati infine anche nel tumore del polmone NSCLC, nel tumore del pancreas, nel melanoma⁸⁻²⁰. Tali dati, per quanto interessanti, non hanno portato finora ad una modifica della indicazione registrata di nab-paclitaxel, che rimane legata alla somministrazione in monoterapia con schedula ogni 3 settimane.⁵⁻⁶

Infine, sono stati riportati, ma non ancora pubblicati, i risultati di uno studio di fase III condotto in I° linea, in associazione a bevacizumab, che ha confrontato paclitaxel settimanale, nab-paclitaxel settimanale (a 150 mg/mq) ed ixabepilone:²¹ in questa popolazione (che comprendeva il 44% di pazienti che avevano ricevuto paclitaxel in adiuvante, con intervallo libero di almeno 1 anno, ed il 74% di paziente con recettori ormonali positivi), nab-paclitaxel non ha dimostrato di essere superiore a paclitaxel. Deve peraltro essere considerato che lo studio presenta alcuni punti critici: il 45% dei pazienti trattati con nab-paclitaxel ha ridotto la dose entro il 3° ciclo (le dosi inferiori, nello studio di confronto, erano risultate meno performanti); la concomitanza con bevacizumab ha portato la performance di paclitaxel settimanale a risultati simili a quelli ottenuti in combinazione con

bevacizumab nel trial E2100 – 11,3 mesi – mentre la PFS di riferimento in monoterapia è di 9 mesi nello studio randomizzato di confronto con paclitaxel ogni 3 settimane²² e di 5,8 mesi nel braccio di solo paclitaxel nel trial E2100;²³ infine, l'attività di nab-paclitaxel è risultata almeno sovrapponibile (in una analisi post-hoc) nel subset di pazienti con recettori ormonali negativi²¹.

Le considerazioni che possono essere fatte riguardo alla trasferibilità del dato sono due:

- nab-paclitaxel trisettimanale è superiore a paclitaxel trisettimanale in II° linea, nelle pazienti con neoplasia mammaria metastatica non candidate ad un trattamento con antracicline in termini di attività ed efficacia;
- Risultati preliminari, costituiti principalmente da uno studio pubblicato (RCT di fase II, in aperto, che valuta 3 diverse schedule di nab-paclitaxel rispetto a docetaxel ogni 3 settimane, con circa 70 pz per braccio e con il tasso di risposta obiettiva come esito principale), indicano una possibile migliore performance di nab-paclitaxel settimanale rispetto a docetaxel ogni 3 settimane (miglioramento della Progression Free Survival e Disease Control Rate); mentre rispetto a paclitaxel settimanale i dati disponibili non sono concordanti.

Sicurezza

Gli effetti collaterali osservati frequentemente in corso di trattamento con nab-paclitaxel (dato cumulativo dai trial che hanno portato alla registrazione del farmaco, e non strettamente correlato al confronto con paclitaxel trisettimanale) comprendono: tossicità midollare (leucopenia, anemia, piastrinopenia), anoressia, nausea, vomito, diarrea, mucosite, polineuropatia sensoriale periferica transitoria, turbe del ritmo cardiaco, flushing, ipertensione, alopecia, artralgie, mialgie (tossicità nel complesso simile al paclitaxel trisettimanale).⁵ Rispetto a paclitaxel, la neuropatia periferica è risultata più intensa, ma più velocemente reversibile, in ragione della mancanza del veicolo cremophor (presente nel paclitaxel), che stabilizza il legame con i microtubuli a livello delle cellule nervose.

Conclusioni.

Sulla base delle considerazioni di cui sopra, ed in particolare delle evidenze di letteratura a sostegno dell'impiego di nab-paclitaxel nel trattamento delle neoplasie della mammella, possono essere tratte le seguenti conclusioni:

- nab-paclitaxel è superiore a paclitaxel nella sua schedula trisettimanale, e può sostituire paclitaxel trisettimanale in II° linea nelle pazienti non candidate ad un trattamento con antracicline.
- La scelta dell'impiego di nab-paclitaxel ogni 3 settimane o di paclitaxel/docetaxel (ogni 3 settimane o settimanale) deve essere basata su valutazioni cliniche legate alle condizioni della paziente ed al rischio di tossicità (precedenti reazioni allergiche in corso di infusione di paclitaxel, intolleranza ad alte dosi di cortisonici), ed a valutazioni di opportunità di accesso alle strutture oncologiche (afferenza ogni tre settimane e non settimanale).
- Nab-paclitaxel, secondo le attuali indicazioni registrative, non deve essere impiegato in schedule settimanali o in trattamenti di combinazione in II linea nella neoplasia della mammella metastatica non candidata ad un trattamento con antracine.
- Nab-paclitaxel non deve essere impiegato in regimi di trattamento con intenti adiuvanti o neo-adiuvanti (in monoterapia o in trattamenti di combinazione) nelle neoplasie mammarie.
- Nab-paclitaxel non deve essere utilizzato in contesti diversi da quello della II°-III° linea delle neoplasie mammarie metastatiche.

Esistendo al momento diversi trial in corso, ed essendo alcuni dati preliminari estremamente interessanti riguardo a possibili futuri impieghi di nab-paclitaxel, in indicazioni e con schedule differenti da quella di registrazione, il presente documento potrà essere rivisto ed aggiornato qualora i dati preliminari di letteratura dovessero trovare solida conferma, e venissero allargate le indicazioni di registrazione.

Allo stato attuale delle cose, nab-paclitaxel non può sostituire paclitaxel o docetaxel in contesti differenti da quello registrativo, che si riferisce a donne con neoplasia mammaria metastatica, già trattate con un trattamento di I linea, non candidate ad un trattamento con antracicline e per le quali il clinico sceglierebbe un trattamento con paclitaxel o docetaxel trisettimanale. Non risulta registrato ad oggi un uso di nab-paclitaxel secondo una schedula settimanale; inoltre il nab-paclitaxel con schedula settimanale non è stato inserito dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA nell'elenco dei farmaci erogabili mediante Legge 648/96 (esito CTS 11,12,13 marzo 2013).²⁴

Bibliografia

1. AAVV. Linee guida AIOM 2012. I tumori della mammella.
2. Huang TC, et al. Comparison of weekly versus every 3 weeks paclitaxel in the treatment of advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(6): 613-617.
3. Mauri D, et al. Overall survival benefit for weekly vs three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(1): 69-74.
4. Sparano JA, et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-71.
5. EPAR. Abraxane 2012.
6. Gradishar WJ, 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: 7794-803
7. Gradishar WJ, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3611-9.
8. Apro M, et al. Weekly nab-paclitaxel is safe and effective in ≥ 65 years old patients with metastatic breast cancer: a post-hoc analysis. *Breast* 2011; 20: 468-74.
9. Schwartzberg LS, et al. Phase II multicentre trial of albumin bound paclitaxel and capecitabine in first line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 87-93.
10. Lobo C, et al. Final results of a phase II study of nab-paclitaxel, bevacizumab and gemcitabine as first line therapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 427-35.
11. Yardley DA, et al. Phase II study of neoadjuvant weekly nab-paclitaxel and carboplatin, with bevacizumab and trastuzumab, as treatment for women with locally advanced HER2+ breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011; 11: 297-305.
12. Robidoux A, et al. A phase II neoadjuvant trial of sequential nanoparticle albumin-bound paclitaxel followed by 5-fluorouracyl/epirubicin/cyclophosphamide in locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010; 10: 81-6.
13. Mirtsching B, et al. A phase II study of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with or without trastuzumab in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2011; 11: 121-8.
14. Kaklamani VG, et al. Pilot neoadjuvant trial in HER2 positive breast cancer with combination of nab-paclitaxel and lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 833-42.
15. Conlin AK, et al. Phase II trial of weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel with carboplatin and trastuzumab as first line therapy for women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2010; 10: 281-7.
16. Yardley D, et al. A pilot study of adjuvant nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel and cyclophosphamide, with trastuzumab in HER2-positive patients, in the treatment of early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 471-5.
17. Von Hoff DD, 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: 4548-54.
18. Socinsky MA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2055-62.
19. Coleman RL, et al. A phase II evaluation of nanoparticle, albumin-bound (nab) paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 111-5.
20. Kottschade LA, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma: a North Central Cancer Treatment Group Study, N057E(1). *Cancer* 2011; 117: 1704-10.
21. Rugo HS et al. CALGB 40502/NCCTG N063H: randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-paclitaxel (NP) or ixabepilone (Ix) with or without bevacizumab (B) as first line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Proc ASCO* 2012
22. Seidman AD, et al. Randomized Phase III Trial of Weekly Compared With Every-3-Weeks Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer, With Trastuzumab for all HER-2 Overexpressors and Random Assignment to Trastuzumab or Not in HER-2 Nonoverexpressors: Final Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. *J Clin Oncol.* 2008; 26:1642-1649.
23. Miller MD, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357:2666-2676.
24. Esiti Ufficio Ricerca e Sperimentazione Clinica CTS 11, 12 e 13 marzo 2013 disponibile on-line all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/riunione-commissione-tecnico-scientifica-cts-39>.