



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Nab-paclitaxel (Abraxane) para el
tratamiento del cáncer de páncreas
metastásico***

**Nab-paclitaxel for the treatment of metastatic pancreatic
cancer**

Informe de Respuesta Rápida N°412

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Junio del 2015

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Lucila Rey-Ares
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 412

Nab-paclitaxel (Abraxane) para el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico

Fecha de realización: Junio del 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dr. Jorge Lombardo
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Ruth Ruano Gandara
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Macchiavello D, Rey-Ares L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A. ***Nab-paclitaxel (Abraxane) para el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 412, Buenos Aires, Argentina. Junio del 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

NAB-PACLITAXEL PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS METASTÁSICO

CONCLUSIONES

Se encontró escasa evidencia, de buena calidad metodológica. En el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico en pacientes que no pueden recibir FOLFIRINOX, el uso de Nab-Paclitaxel asociado a Gemcitabine como tratamiento de elección podría mejorar la sobrevida global en menos de tres meses en comparación con Gemcitabine solo aunque con una mayor incidencia de eventos adversos. No se hallaron estudios que compararan a FOLFIRINOX con Nab-Paclitaxel asociado a Gemcitabine.

No existe consenso sobre su uso en las políticas de cobertura relevada debido a su alto costo y reducido beneficio clínico.

NAB-PACLITAXEL FOR THE TREATMENT OF METASTATIC PANCREATIC CANCER

CONCLUSIONS

Scarce evidence of good methodological quality was found. For the treatment of metastatic pancreatic cancer in patients who can not receive FOLFIRINOX, the use of Nab-Paclitaxel associated with Gemcitabine might improve overall survival in less than three months versus Gemcitabine alone in spite of the higher incidence of its adverse events. No studies comparing FOLFIRINOX with Nab-Paclitaxel associated with Gemcitabine have been found.

There is no consensus on its use in the coverage policies consulted due to its high cost and low clinical benefit.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El cáncer de páncreas es la octava causa de muerte oncológica en el mundo. De acuerdo a valores del año 2012, en Argentina, hubo 3,988 casos, con una incidencia anual de 9,7% y una mortalidad de 10,5%.

La población afectada abarca en su mayoría hombres mayores de 60 años. Los factores de riesgo que se asocian a su desarrollo incluyen el tabaquismo, la pancreatitis crónica, los antecedentes familiares, la obesidad y la diabetes tipo I y II.

Dado que el cáncer de páncreas no genera síntomas en etapas tempranas, en general se diagnostica en etapas avanzadas. La mayoría de los cánceres de páncreas (>70%) comienzan en la cabeza del páncreas y los síntomas son secundarios a la compresión que generan (ictericia indolora, dolor abdominal o lumbar inespecífico, coluria); el resto de los tumores de páncreas se localizan en la cola y se presentan tardíamente con dolor abdominal y signos de enfermedad metastásica.

La duodenopancreatectomía es la única opción curativa, ésta sólo es posible en pacientes que cumplen con los criterios de resecabilidad (etapas tempranas, I y II) y que no posean comorbilidades asociadas. En los pacientes con lesiones inoperables, las metas de tratamiento son aliviar síntomas y prolongar la vida¹.

En pacientes con metástasis, la expectativa de vida a los cinco años es de sólo el 2%, son incurables, y el tratamiento de elección para estos pacientes es la quimioterapia.

Adicionalmente a esto, los pacientes pueden recibir tratamiento paliativo para aliviar el dolor y/o para descomprimir la vía biliar (bypass biliar), o recibir quimioterapia de acuerdo al estado funcional medido, por ejemplo, con las escalas ECOG² o KPS.³ Estas mediciones de estado funcional tratan de cuantificar el estado general de los pacientes con cáncer de acuerdo a las actividades diarias que pueden realizar, y van desde valores de 100 (sin evidencia de enfermedad) hasta 0 (muerte); a un paciente que puede ocuparse de su cuidado personal pero que no puede desarrollar actividades habituales como trabajar, se le asigna un valor de 70 en la escala KPS.

Dentro de las opciones quimioterapéuticas, Gemcitabine junto con Nab-paclitaxel (Abraxane) o el esquema FOLFIRINOX (leucovorina, 5-Fluorouracil, irinotecan, oxaliplatino) son la alternativa de tratamiento más estudiadas para este grupo de pacientes y para su uso se evalúa el impacto en la supervivencia global, tiempo libre de progresión de enfermedad y eventos adversos que afectan la calidad de vida.⁴

La formulación de quimioterápicos combinados como FOLFIRINOX ha sido sólo evaluada en pacientes con buen estado funcional y sin comorbilidades debido a su alta toxicidad, por lo que se propone el esquema Gemcitabine + Nab-Paclitaxel (Gem+Nab-P) como opción terapéutica a pacientes con regular estado funcional (KPS 70) y de más de 75 años con comorbilidades.

2. TECNOLOGÍA

El Nab-paclitaxel pertenece a la familia de los taxanos. Es una formulación de paclitaxel unida a albúmina (nab-paclitaxel) creada para mejorar los problemas de insolubilidad en las formulaciones previas.

La droga se administra de manera endovenosa como infusión en 30-40 minutos. Para el cáncer de páncreas metastásico, Gemcitabine se administra inmediatamente después del Nab-paclitaxel⁵.

En Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó en el año 2013 el uso de Nab-paclitaxel para el tratamiento de primera línea del carcinoma de páncreas metastásico acompañado de Gemcitabine⁶, lo mismo sucede con la Administración Federal de Drogas y Alimentos de EE.UU (FDA, su sigla del Inglés *Food and Drug Administration*)⁷, y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del Inglés *European Medicines Agency*)⁸.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de Nab-paclitaxel para el tratamiento de cáncer de páncreas metastásico.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (((Pancreatic Neoplasms [tiab] OR Pancreatic Neoplasms [MeSH] or Pancreatic adenoma [Supplementary Concept] OR Pancreatic cancer [tiab] OR metastatic pancreatic cancer [tiab] OR advanced pancreatic cancer [tiab] OR metastatic pancreatic adenocarcinoma [tiab] OR Pancreatic adenoma [Supplementary Concept]) AND (Paclitaxel[Mesh] or 130-nm albumin-bound paclitaxel [Supplementary Concept] OR nab-paclitaxel [tiab] OR paclitaxel [tiab] or Abraxane [tiab] OR “Nanoparticle albumin-bound-paclitaxel” [tiab]))) .

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron una revisión sistemática incluida en un informe de ETS, un meta-análisis en red, una serie de casos para evaluar dosis letal, una guía de práctica clínica y un subanálisis de un ECA para evaluar sobrevida asociado a calidad de vida, así como siete políticas de cobertura de financiadores de servicios de salud.

En febrero 2014, la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias austríaca Ludwig Boltzmann publicó una revisión sistemática sobre el uso de Nab-Paclitaxel en el tratamiento de primera línea del cáncer de páncreas avanzado. Se evaluaron estudios publicados hasta Enero 2014 y se incluyeron 12 reportes de un estudio en Fase III (MPACT) y 3 reportes de estudios en Fase I/II. El estudio multicéntrico, internacional (Europa, Estados Unidos, Australia), aleatorizado, fase III, MPACT, evaluó la eficacia y seguridad de Gem+NabP en comparación con Gem como primera línea de tratamiento para el cáncer de páncreas metastásico. La principal variable evaluada fue sobrevida, pero también evaluaron tiempo libre de enfermedad, respuesta a la droga y eventos adversos. Se incluyeron 861 pacientes con cáncer metastásico, con estado funcional moderado (KPS>70) y que no habían recibido quimioterapia previa. Dicho estudio determinó que la combinación de Gem+Nab-P prolongaba la sobrevida a 8,7 meses (95% CI 7,89–9,69) comparado con 6,6 meses (95% CI 6,01–7,20) para Gemcitabine solo (HR=0,72; 95% CI 0,62–0,83; P <0,001) con una progresión libre de enfermedad de 5,5 meses versus 3,7 meses del Gemcitabine solo. La combinación de estos quimioterápicos se asoció con más eventos adversos grado tres (serios) como neutropenia (38% nab-paclitaxel y gemcitabine vs. 27% para gemcitabine solo), fatiga severa (17% vs. 7%), y neuropatía grave (17% vs. 1%).

Reni y colaboradores en el año 2014 y basándose en los datos del estudio MPACT, crearon un score donde tomaron en cuenta la calidad de vida en tres momentos de la enfermedad (tiempo sin progresión de enfermedad, recaída y toxicidad de tratamiento). Los pacientes que recibieron terapia combinada tuvieron una sobrevida de 1,7 meses lo que constituía un 20,7% de mejora relativa en la calidad de vida ajustada a la sobrevida en comparación con los pacientes que recibían Gem solo⁹.

En otro estudio publicado en 2011, Von Hoff y colaboradores evaluaron la dosis máxima limitante (DML) para el esquema Gem+Nab-P con respecto a la presencia de sepsis o neutropenia. Establecieron que la combinación de Gem 1000mg/m² +Nab-P 125mg/m² tenía efectos adversos tolerables, con una actividad antitumoral importante, estableciéndose a la misma como la DML.¹⁰

De la misma manera, un meta-análisis en red de Febrero 2014, que evaluó múltiples esquemas de quimioterapia para el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado y que incluyó datos del estudio MPACT presentados en un congreso, comparó la sobrevida global entre esquemas combinados de quimioterapia más allá de Gem+NabP, donde concluyó que aunque FOLFIRINOX presentó una mayor sobrevida (11 meses) en comparación con Gem+Nab-P, su alta toxicidad impide su uso en pacientes añosos (>75 años), con comorbilidades y con bajo estado funcional (KPS de 70 o menos).¹¹

En Enero 2014 la red del cáncer (*Cancer Network*) publicó un artículo de revisión en la que los expertos concluyen que la combinación de Gem+NabP es una buena opción para aquellos pacientes con cáncer de páncreas metastásico con bajo estado funcional (KPS 70) que no pueden tolerar el tratamiento con FOLFIRINOX.¹²

La ETS realizada por el instituto austríaco Ludwig Boltzmann concluyó que más allá de la información disponible relacionada con la sobrevida, los costos, los perfiles de toxicidad y la facilidad en la administración de esta quimioterapia combinada, la decisión sobre la elección del esquema a utilizar debería tener en cuenta las preferencias de los pacientes. Consideran que aún quedan interrogantes por resolver debido a que no existen estudios que lo comparen con otros esquemas combinados como el FOLFIRINOX⁴.

En Argentina el uso de Gem+Nab-P para el tratamiento de cáncer de páncreas avanzado está incluido en el listado de drogas pasibles de recupero a través del Sistema Único de Reintegro de la Superintendencia de Servicios de Salud (SUR)¹³.

El fondo inglés de drogas para el cáncer (*Drug Cancer Fund*)¹⁴ y AETNA¹⁵ prestan cobertura para el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico con de Gem+Nab-P, mientras que el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del Inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) no presta cobertura para el mismo. La comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías al Sistema de Salud de Brasil (CONITEC, su sigla del Portugués *Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus*), el Fondo Nacional de Recursos de Uruguay, Centro para servicios de Medicare y Medicaid (CMS, su sigla del Inglés *Centers for Medicare and Medicaid Services*) de Estados Unidos, no mencionan el uso de esquema Gem+Nab-P para el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wisinski KB, Wahl AO, Small W, Jr., Benson AB, 3rd. Inoperable pancreatic cancer: standard of care. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2007;21(13):1558-1564; discussion 1565, 1570-1552.
2. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-655.
3. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984;2(3):187-193.
4. Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft in collaboration with EBM Review Center MUoGEA. Nab-Paclitaxel (Abraxane®) as first-line therapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas - Health Technology Assessment. *Horizon Scanning in Oncology*. Feb 2014.
5. Al-Batran SE, Geissler M, Seufferlein T, Oettle H. Nab-paclitaxel for metastatic pancreatic cancer: clinical outcomes and potential mechanisms of action. *Oncology research and treatment*. 2014;37(3):128-134.
6. Disposición 7820 / Abraxane (nab-paclitaxel). Buenos Aires: ANMAT; Dic 2013. Accessed Abril 2015.
7. FDA approves Abraxane for late-stage pancreatic cancer. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; Sept 2013:
<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm367442.htm>.
8. Summary of opinion for Abraxane Londres: EMA European Medicines Agency; Nov 2013:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000778/WC500155465.pdf.
9. Reni M, Wan Y, Solem C, Whiting S, Ji X, Botteman M. Quality-adjusted survival with combination nab-paclitaxel + gemcitabine vs gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a Q-TWiST analysis. *Journal of medical economics*. 2014;17(5):338-346.
10. 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):4548-4554.
11. Al-Hajeili M, Azmi AS, Choi M. Nab-paclitaxel: potential for the treatment of advanced pancreatic cancer. *OncoTargets and therapy*. 2014;7:187-192.
12. Ramya T. Treatment of Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: A Review. *Cancer Network*. 01/2014.
13. Resolución 1048/14. *Sistema Único de Reintegro*. Buenos Aires: Superintendencia de Servicios Salud; 2014: <https://sites.google.com/site/sistemaunicodereintegros/prestaciones-con-recupero-sur/medicamentosujetosareintegro-res104814-anexoiv1>. Accessed Abril 2015.
14. National Cancer Drugs Fund List. Londres: Cancer Drug Fund; 2015:
<http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/03/ncdf-list-mar-15.pdf>. Accessed Abril 2015.
15. Nab Paclitaxel - Clinical Policy Number: 0834. Vol Hartford, CT: AETNA; Dic 2014:
http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0834.html. Accessed Abril 2015.