

Paclitaxel unit a l'albumina

Tractament de primera línia del
càncer de pàncrees metastàtic

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
4 d'abril del 2018



CatSalut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Servei Català
de la Salut

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas Cristina Ibáñez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero
- Experts clínics externs: Dra. Berta Laquente (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Institut Català d'Oncologia), Dra. Teresa Macarulla (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de la Vall D'Hebron) i Dra. Laura Visa (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital del Mar).
- Oficina tècnica externa del Institut Català d'Oncologia/ Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Sandra Fontanals / Mireia Riba

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Paclitaxel unit a l'albumina per al tractament de primera línia del càncer de pàncrees metastàtic. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública setmpre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2018, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2018: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	5
3. Àrea descriptiva del medicament.....	6
3.1. Mecanisme d'acció	6
3.2. Indicacions i data d'autorització	6
3.3. Posologia i forma d'administració.....	7
3.4. Utilització en poblacions especials	7
3.5. Dades farmacocinètiques.....	8
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	8
5.1. Assaigs clínics.....	8
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis	12
6. Avaluació de la seguretat	13
6.1. Esdeveniments adversos.....	13
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	15
6.3. Pla de gestió de riscos.....	15
7. Validesa interna i aplicabilitat	16
8. Àrea econòmica.....	18
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	18
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	19
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	20
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	20
Avaluacions per altres organismes	21
Annex 2. Informació sobre els comparadors	23
Bibliografia.....	25

1. Punts clau

- El càncer de pàncrees metastàtic és un dels més agressius i amb menys percentatge de curació. Presenta alta taxa de mortalitat, principalment degut a que la majoria dels pacients (<50%) presenten malaltia metastàtica al diagnòstic, amb una mediana de supervivència de només 7-11 mesos.
- L'adenocarcinoma és el subtipus més freqüent (> 90%). La finalitat del tractament és pal·liativa per assolir millores en la simptomatologia i en la qualitat de vida dels pacients i allargar-ne la supervivència.
- La gemcitabina ha estat el tractament d'elecció fins fa poc temps. Les noves aproximacions del tractament de primera línia de l'adenocarcinoma metastàtic de pàncrees, amb el 5-fluorouracil en combinació amb irinotecà i oxaliplatí (FOLFIRINOX) o la gemcitabina / paclitaxel unit a albumina (nab-paclitaxel), han millorat els resultats d'aquest grup de pacients pel que fa a les taxes de supervivència lliure de progressió (SLP) i supervivència global (SG).
- Nab-paclitaxel en combinació amb gemcitabina està indicat en el tractament de primera línia en pacients adults amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic.
- L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de nab-paclitaxel per al tractament del càncer de pàncrees prové d'un estudi pivot de fase III, l'estudi MPACT.
- L'estudi va aleatoritzar 861 pacients diagnosticats d'adenocarcinoma pancreàtic metastàtic amb un Karnofsky performance status (KPS) ≥ 70 i prèviament no tractats per a la malaltia metastàtica.
- El disseny de l'estudi es considera adequat: fase III, aleatoritzat, multicèntric, obert (però amb revisió per part d'un comitè independent cec. L'estudi va ser dissenyat per demostrar la superioritat en l'SG de nab-paclitaxel / gemcitabina respecte gemcitabina.
- L'estudi demostra un augment d'SG (8.7 vs 6.6 mesos, HR 0.72) i SLP (5.5 vs 3.7 mesos, HR 0.69) favorable a la combinació enfront de gemcitabina (diferència de 2.1 mesos). L'efecte del tractament sobre l'SG i l'SLP va afavorir el braç de nab-paclitaxel / gemcitabina en la majoria dels subgrups prèviament especificats (sexe, KPS, regió geogràfica, presència de metàstasis hepàtiques, i nombre de llocs metastàtics entre d'altres).
- No es van recollir dades de qualitat de vida (QoL). Tanmateix el patró de canvis en el KPS des de l'inici fins a la pitjor puntuació post-basal va ser similar entre els dos braços de tractament.
- En l'estudi pivot, la proporció de pacients que va experimentar algun EA va ser de 99% en el grup de nab-paclitaxel amb gemcitabina i del 98% en el grup control (96% vs 92% relacionats amb el tractament).
- Respecte el seu perfil de seguretat els EA més freqüents i relacionats amb el tractament d'estudi són la neutropènia, la fatiga i la neuropatia sensorial perifèrica. Per la seva gravetat, destaca el risc de sèpsies i pneumonitis. Els EA van comportar la suspensió del tractament en el 35% dels casos per a la combinació i el 24% per a la monoteràpia amb gemcitabina.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El càncer de pàncrees és un dels més agressius i amb menys percentatge de curació. A Europa, el càncer del pàncrees és el setè càncer més freqüent, i representa el 2,9% del càncer en homes i el 3,2% en dones. És també la cinquena causa més important de mort per càncer a Europa(1)(2).

És poc freqüent el diagnòstic abans dels 45 anys. En el 80% dels casos ocorre en edats compreses entre els 60 i 80 anys. Presenta alta taxa de mortalitat, principalment degut a que la majoria dels pacients (<50%) presenten malaltia metastàtica al diagnòstic, amb una mediana de supervivència de només 7-11 mesos. El 30%-40% dels pacients presenten malaltia localitzada però no reseccable quirúrgicament, amb supervivències d'11-18 mesos. La taxa de supervivència del primer any és baixa, al voltant del 11-28% i menys del 6% sobreviu als 5 anys. La finalitat del tractament és pal·liativa per assolir millores en la simptomatologia i en la qualitat de vida dels pacients i allargar-ne la supervivència. Es descriuen tres tipus, l'adenocarcinoma ductal infiltrant, el carcinoma de cèl·lules acinar i el pancreatoblastoma, (principalment en nens). L'adenocarcinoma és el subtipus més freqüent (> 90%).

2.2. Tractament de la malaltia

La majoria d'estudis amb agents quimioteràpics en monoteràpia o en combinació han assolit baixes taxes de resposta en el càncer de pàncrees. L'estudi de Burris i cols (3) que va demostrar la superioritat de gemcitabina envers fluorouracil va establir la gemcitabina com a tractament de primera línia de referència del càncer de pàncrees avançat o metastàtic des de 1997.

Les noves aproximacions del tractament de primera línia de l'adenocarcinoma metastàtic de pàncrees, FOLFIRINOX o gemcitabina / paclitaxel unit a albumina (nab-paclitaxel), han millorat els resultats d'aquest grup de pacients, amb taxes de resposta entre el 23% i el 31%, supervivència lliure de progressió (SLP) de 5.5-6.6 mesos i supervivència global (SG) entre 8.5 i 11 mesos. Tanmateix, a causa de la seva bona tolerància, la monoteràpia amb gemcitabina continua sent una opció de tractament viable.

D'altra banda, la combinació amb agents quimioteràpics com cisplatí, oxaliplatí, capecitabina i altres com bevacizumab o cetuximab no han mostrat un augment en supervivència significatiu (4)(5). Altres possibles combinacions amb agents com erlotinib han mostrat només un lleu augment de supervivència (6).

Com a segona línia de tractament, s'utilitza gemcitabina en pacients que prèviament no l'hagin rebut. A més es contemplen altres esquemes com capecitabina en monoteràpia i l'esquema FU / oxaliplatí / folinat càlcic o l'esquema CapeOX (capecitabina i oxaliplatí) (7). Recentment l'EMA ha aprovat l'irinotecà liposomal pegilat en combinació per al tractament en segona línia del càncer de pàncrees avançat (8).

A l'annex 2 es poden consultar amb més detall les característiques comparatives dels diferents tractaments disponibles en la indicació avaluada.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques del paclitaxel unit a albumina en una formulació de nanopartícules

Nab-paclitaxel (Abraxane®)	
Laboratori	CELGENE S.L.U
Presentacions	Abraxane® 5 mg/ml, pols per a suspensió per a perfusió. Vial 100 mg
Excipients de declaració obligatòria	Sodi
Codi ATC/ Grup terapèutic	L01CD01/ Taxans
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)
Data de comercialització/finançament de la indicació	1/2/2009
Condicions de dispensació	Medicament Hospitalari

Es recomana consultar la fitxa tècnica (9) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Paclitaxel és un fàrmac que estimula l'acoblament de microtúbuls a partir dels dímers de tubulina i els estabilitza, impeding la seva despolimerització. Aquesta estabilització inhibeix la dinàmica de reorganització normal de la xarxa de microtúbuls, essencial per a les funcions cel·lulars vitals en les fases mitòtica i interfase. A més, paclitaxel induïx la formació de grups anormals o feixos de microtúbuls al llarg de tot el cicle cel·lular i de fusos múltiples de microtúbuls durant la mitosi.

Nab-paclitaxel (Abraxane®) conté nanopartícules d'una mida d'aproximadament 130nm de paclitaxel unit a albumina sèrica humana, on el paclitaxel és present en estat amorf, no cristal·lí. Després de l'administració intravenosa, les nanopartícules es dissocien ràpidament i es tornen complexos solubles de paclitaxel unit a albumina d'una mida d'aproximadament de 10 nm. Se sap que l'albumina participa a la transcitosis caveolar endotelial de components plasmàtics, i estudis in vitro han demostrat que la presència d'albumina afavoreix el transport de paclitaxel a través de les cèl·lules endotelials.

Es creu que aquest transport caveolar transendotelial augmentat està intervingut pel receptor d'albumina gp-60 (glicoproteïna 60), i que es produeix una acumulació de paclitaxel a l'àrea del tumor per la proteïna d'unió a l'albumina, la proteïna àcida secretada rica en cisteïna (SPARC).

Aquesta proteïna es troba sobre expressada en el carcinoma pancreàtic igual que en altres tipus de tumors.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS

- (11.01.2008): En monoteràpia està indicat en el tractament del càncer de mama metastàtic en pacients en el que hagi fracassat el tractament en primera línia de la malaltia metastàtica i per als que no estigui indicada la teràpia estàndard amb antraciclins.

- **(16.01.2014) En combinació amb gemcitabina està indicat en el tractament de primera línia en pacients adults amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic.**
- (11.05.2015) En combinació amb carboplatí està indicat en el tractament de primera línia del càncer de pulmó no microcític en pacients adults que no són candidats a cirurgia i / o radioteràpia potencialment curativa.

FDA

- (01.07.2005) En monoteràpia està indicat en el tractament del càncer de mama metastàtic en pacients en el que hagi fracassat el tractament en primera línia de la malaltia metastàtica o els que hagin recaigut en els 6 mesos següents i per als que no estigui indicada la teràpia estàndard amb antraciclins.
- (10.11.2012): Càncer de pulmó no microcític (CPNM) localment avançat i metastàtic en primera línia en combinació amb carboplatí en pacients no candidats a cirurgia ni a radioteràpia.
- **(06.09.2013): Adenocarcinoma metastàtic de pàncrees en primera línia de tractament en combinació amb gemcitabina.**

3.3. Posologia i forma d'administració

Paclitaxel unit a l'albumina (nab-paclitaxel) 125 mg/m² en combinació amb gemcitabina 1000 mg/m² administrats via IV durant 30 minuts cadascun i de forma consecutiva els dies 1, 8 i 15 cada 28 dies fins a progressió o toxicitat inacceptable.

Nab-paclitaxel és una formulació de nanopartícules de paclitaxel unit a albumina, que pot tenir propietats considerablement diferents en comparació amb altres formulacions de paclitaxel. No s'ha de substituir per altres formulacions de paclitaxel.

Es recomana consultar la fitxa tècnica (9) per a obtenir informació detallada i actualitzada dels ajustaments de dosi recomanats per a aquest fàrmac.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	En el braç de nab-paclitaxel + gemcitabina de l'estudi en primera línia d'adenocarcinoma pancreàtic, el 41% dels pacients tenien ≥ 65 anys i el 10% tenien ≥ 75 anys. En els pacients de ≥ 75 anys que van rebre nab-paclitaxel i gemcitabina, hi va haver una incidència major de reaccions adverses greus i de reaccions adverses que van donar lloc a la suspensió del tractament. Cal una valoració acurada d'aquests pacients abans de considerar el tractament.
Pediatria	No estudiat. No s'emeten recomanacions.
Insuficiència renal	No estudiat. No s'emeten recomanacions.
Insuficiència hepàtica	Major risc de toxicitat, particularment de mielosupressió. No es disposa de dades suficients per recomanar modificacions de la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu a moderada. No estudiat en pacients amb insuficiència hepàtica greu i no es recomana. Considerar una reducció de dosi en pacients amb nivells de bilirubina $> 2 \times$ LSN per disminució de l'aclariment del paclitaxel. No s'ha estudiat en aquests pacients en combinació amb gemcitabina en el càncer de pàncrees.
Embaràs i lactància	No s'ha d'utilitzar durant l'embaràs, ni en dones en edat fèrtil que no estiguin utilitzant mètodes anticonceptius efectius. Contraindicat durant la lactància.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 3. Dades farmacocinètiques

Absorció	L'exposició a paclitaxel (AUC) va augmentar de forma lineal després de l'administració de dosis de 80 a 300 mg / m ² .
Distribució:	Després de l'administració de nab-paclitaxel a pacients amb tumors sòlids, paclitaxel es distribueix uniformement en les cèl·lules sanguínies i plasma, i està altament lligat a les proteïnes plasmàtiques (94%). Té un gran volum de distribució, indicatiu de l'extensa distribució extravascolar i / o fixació tissular de paclitaxel.
Metabolisme:	Els estudis in vitro amb microsomes i talls tissulars hepàtics humans mostren que paclitaxel es metabolitza principalment a 6 α -hidroxipaclitaxel i dos metabòlits minoritaris, 3'-p-hidroxipaclitaxel i 6 α -3'-p-dihidroxipaclitaxel. La formació d'aquests metabòlits hidroxilats està catalitzada pels enzims CYP2C8, CYP3A4
Eliminació:	Per metabolisme hepàtic i excreció biliar . En l'interval de dosis clíniques de 80 a 300 mg / m ² , l'aclariment plasmàtic mitjà de paclitaxel varia entre 13 i 30 l / h / m ² , i la semivida terminal mitjana varia entre 13 i 27 hores.

4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de nab-paclitaxel per al tractament del càncer de pàncrees prové d'un estudi pivot de fase III:

- Estudi pivot MPACT/ CA046 (NCT 00844649): Nab-paclitaxel+gemcitabina respecte gemcitabina, fins a progressió(10).

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi/dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Taula 4. Característiques de principals de l'assaig pivot.

Estudi MPACT(2)(10)	
Disseny	Fase III. Multicèntric, multinacional, controlat, aleatoritzat, obert, de superioritat
Nombre de pacients	861
Criteris d'estratificació	<i>Karnofsky performance status</i> (KPS)(70- 80 envers 90-100), presència o absència de metàstasis hepàtiques (si/no) i regió geogràfica.
Criteris d'inclusió	-Pacients ≥ 18 anys, diagnosticats d'adenocarcinoma pancreàtic metastàtic amb diagnòstic inicial de la malaltia metastàtica en les ≤ 6 setmanes abans de l'aleatorització de l'estudi. - KPS ≥ 70 . -Pacients sense tractament previ de radioteràpia, quimioteràpia ni cirurgia. Es permet la inclusió de pacients que hagin rebut 5-FU o gemcitabina utilitzades amb radioteràpia sensibilitzant en adjuvència sempre que hagin transcorregut 6 mesos des de la finalització de l'última dosi.

	<p>-Valors d'AST (GOT), ALT (SGPT) \leq 2.5 LSN (límit superior de normalitat), en cas de presentar metàstasi hepàtica es permeten valors \leq5x LSN. Bilirubina total \leqLSN.</p> <p>-Valors normals de paràmetres de coagulació (\pm 15%) temps de protrombina (PT), temps de tromboplastina (PTT).</p> <p>-Pacients sense icterícia, sense ascites, sense dolor o amb dolor estable i sense requerir modificacions del maneig analgèsic.</p>
Criteris d'exclusió	<p>-Pacients amb metàstasi cerebral (excepció: si prèviament tractat i ben controlat durant almenys 3 mesos).</p> <p>-Malaltia localment avançada o neoplàsia localitzada en cèl·lules dels illots.</p> <p>-Pacients que hagin rebut quimioteràpia citotòxica amb gemcitabina o una altra quimioteràpia en adjuvència.</p> <p>-Malaltia pulmonar intersticial.</p> <p>-Antecedents de risc cardiovascular, malaltia perifèrica arterial, leucèmia crònica, malaltia intersticial pulmonar, dispnea lentament progressiva i tos improductiva, sarcoidosis, silicosis, fibrosi pulmonar idiopàtica, pneumonitis per hipersensibilitat pulmonar, al·lèrgies múltiples, alteracions del teixit connectiu, antecedents o malaltia activa VIH, VHC, VHB</p> <p>-Pacients amb descens ràpid del KPS (\geq10%) respecte el nivell basal i les 72h abans de l'aleatorització</p>
Grup intervenció	(N = 431 pacients) nab-paclitaxel 125 mg / m ² en infusió IV més gemcitabina 1000mg / m ² infusió IV dies 1, 8, 15, 29, 36 i 43 (primer cicle) i cicles posteriors: dies 1, 8,15 cada 28 dies.
Grup control	(N = 430 pacients) Gemcitabina 1000mg / m ² infusió IV. Cicle 1: setmanal durant 7 setmanes, i cicles posteriors dies 1, 8,15 cada 28 dies. No es va permetre el creuament.
Variable principal i tipus d'anàlisi	Supervivència Global. Anàlisi per intenció de tractar (ITT) i per protocol (PP)
Càlcul de mida mostral	La mida de la mostra planificada va ser de 842 pacients, aproximadament 421 pacients per braç de tractament. Aquest càlcul suposava que nab-paclitaxel en combinació amb gemcitabina suposaria una millora del 30% en l'SG respecte la gemcitabina sola (HR = 0.769).

Taula 5. Variables utilitzades als assaigs

Variabls dels assaigs	
Variable principal	Comentaris
Supervivència Global (SG)	Temps des de la aleatorització fins a la mort per qualsevol causa
Variabls secundàries rellevants	Comentaris
Supervivència lliure de progressió (SLP)	Temps des de l'inici del tractament fins la progressió o mort per qualsevol causa, avaluada per un comitè independent cec.
Taxa de resposta global (TRG)	Percentatge de pacients que han experimentat regressió tumoral assolint resposta completa (RC) o parcial (RP) segons criteris RECIST v 1.1 després del tractament avaluada per un comitè independent cec.

Temps fins fracàs del tractament (TTF)	Temps des de l'inici del tractament fins la finalització del mateix per qualsevol causa: progressió de la malaltia, no eficàcia, intolerància, mort per càncer o per qualsevol altra causa.
Durada de la resposta (DR)	Temps des de la resposta inicial (RP o RC) fins a la data de progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa
Taxa de control de la malaltia (TCM)	Percentatge de pacients amb RC, RP o malaltia estable (ME) confirmades durant ≥ 16 setmanes
Altres variables exploratòries	Correlació entre nivells de CA19-9 o l'expressió de marcadors tumorals i TRG, SLP o SG

Característiques dels pacients inclosos

La distribució de les característiques demogràfiques i basals, i també altres factors importants com els antecedents mèdics i de malalties malignes, estaven ben equilibrats entre els braços d'estudi. Es va observar un predomini d'homes envers les dones, i de la raça caucàsica enfront d'altres. El nombre global de pacients ≥ 75 anys o de KPS ≤ 70 en el braç de nab-paclitaxel / gemcitabina era baix ($n = 41$ i $n = 32$, respectivament).

Dels 431 pacients amb adenocarcinoma de pàncrees que van ser aleatoritzats per rebre nab-paclitaxel en combinació amb gemcitabina, la majoria (93%) era de raça blanca, el 4% era de raça negra i el 2% eren asiàtics. El 16% tenia un KPS de 100; el 42% de 90; el 35% de 80; el 7% de 70 i $< 1\%$ dels pacients per sota de 70.

Taula 6. Resultats (tall setembre de 2012)

<i>Variable avaluada a l'estudi</i>	Nab-paclitaxel/ Gemcitabina N=431	Gemcitabina N=430	HR (IC95%)	p
Nº de morts (%)	333 (77)	359 (83)		
SG mediana (IC95%)	8.5 mesos (7.9- 9.5)	6.7 mesos (6.0- 7.2)	0.72 (0.62-0.83)	< 0.001
SG mediana (resultats actualitzats tall maig 2013)	8.7 mesos	6.6 mesos	0.72 (0.62-0.83)	< 0.001
% SG 1 any (IC95%)	35% (29.7, 39.5)	22% (18.1, 26.7)		
% SG 2 anys (IC95%)	10%	5%		
Percentil 75 de supervivència global (mesos)	14.8	11.1		
Mort o progressió, n (%)	277 (64%)	265 (62%)		
SLP mediana (IC95%)	5.5 mesos (4.47, 5.95)	3.7 mesos (3.61, 4.04)	0.69 (0.58 -0.82)	< 0.001
Taxa de resposta global: resposta completa + parcial (n %) (IC95%)	99 (23%) (19,1-27,2%)	31 (7%) (5-10,1%)	Ràtio de taxa de resposta 3.19 (2.17- 4.6)	< 0.001

Durada mediana de la resposta (IC95%)	11,1 mesos (9,23, 13,11)	11,4 mesos (9,03, no estimable [NE])		
Durada mediana de la resposta a partir de la data d'inici de la RC/RP fins a la data de PD(IC95%)	8,5 mesos (7,43, 11,83)	7,9 mesos (4,67, NE)		
Temps fins a fracàs del tractament (mediana)	5,1 mesos	3,6 mesos	0,70 (0,60; 0,80)	p <0,0001
Taxa de control de la malaltia	48%	33%		p <0,0001

PD: progressió de la malaltia

Anàlisi de subgrups:

Figura 1.1. Supervivència global, anàlisi de subgrups (setembre 2012).

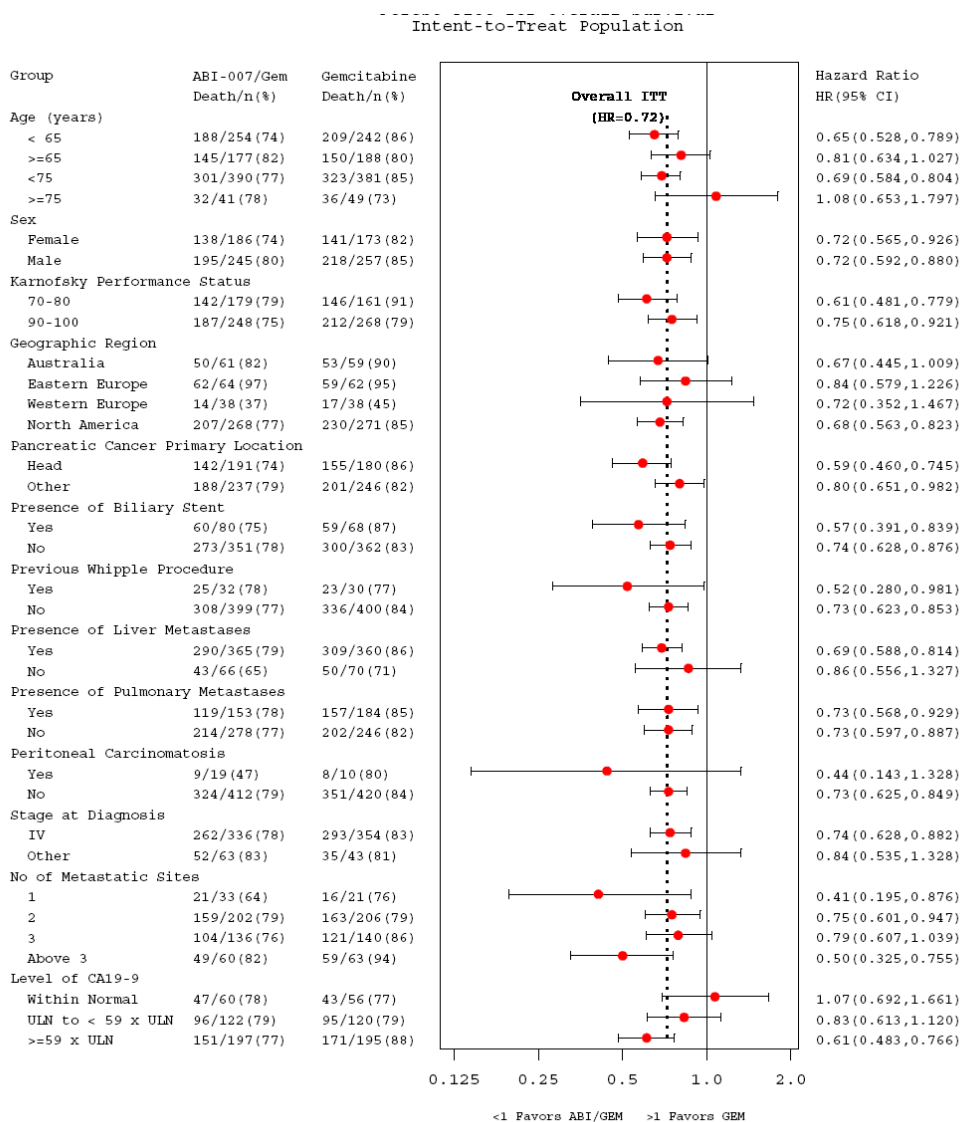
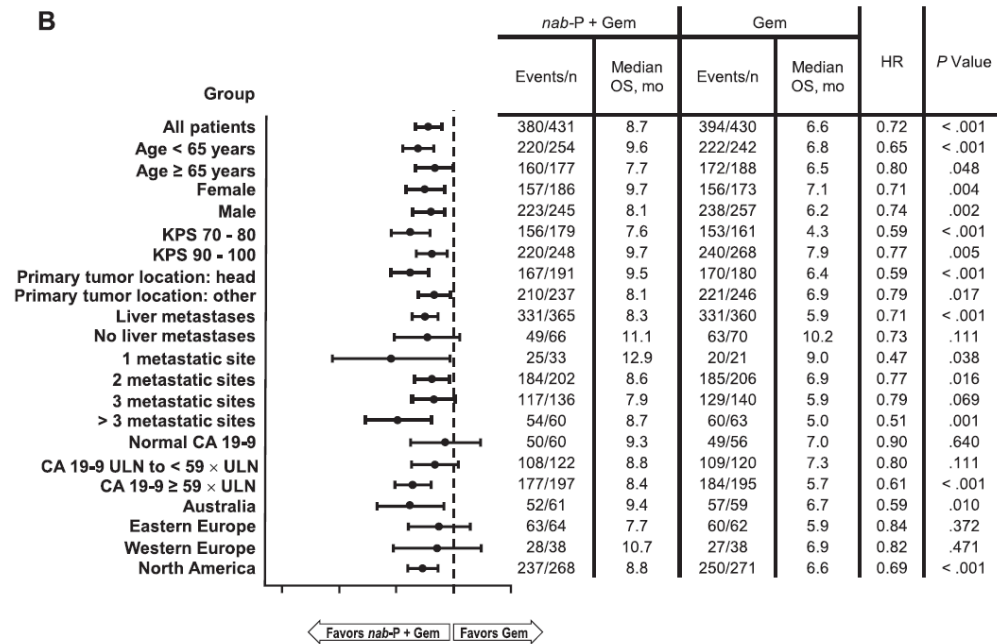


Figura 1.2. Supervivència global, anàlisi de subgrups (maig 2013).(11)



Es disposa dels resultats d'una anàlisi multivariant de la influència dels factors pronòstics sobre l'SG i l'SLP, que indica que el factor predictor de pitjor pronòstic és la presència de metàstasis hepàtiques (HR 1.65 (1.28, 2.12), $p < 0.0001$):

Taula 7. Anàlisi de l'SG segons els factors d'estratificació (dades actualitzades)(11)

	HR	IC95%	P
Tractament (nab-paclitaxel/gemcitabina envers gemcitabina)	0.68	(0.57-0.80)	0.001
Regió geogràfica (Europa versus Nord Amèrica)	1.19	(0.99, 1.43)	0.063
Edat (< 65 anys envers ≥65 anys)	0.81	(0.69 0.96)	0.016
Karnofsky Performance Score (70 – 80 envers 90-100)	1.47	(1.24, 1.74)	< 0.001
Presència de Metàstasis hepàtiques (Si / No)	1.65	(1.28, 2.12)	< 0.001
Ràtio de neutròfils-limfòcits (≤5 vs >5)	0.57	(0.48,0.68)	< 0.001

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis (4)

La metanàlisi va incloure 23 estudis amb 19 esquemes de tractament diferents i 9.989 pacients. Es van associar amb millores estadísticament significatives en SG i SLP els tractaments amb fluorouracil (5FU) / oxaliplatí / irinotecà (FOLFIRINOX), gemcitabina / cisplatí / epirubicina / 5FU, gemcitabina/nab-paclitaxel, gemcitabina/ erlotinib +/- bevacizumab, gemcitabina / capecitabina i gemcitabina / oxaliplatí i a gemcitabina sola. En general, els tractaments combinats tenien un major risc de toxicitats de grau 3-4 avaluades respecte gemcitabina en monoteràpia.

No obstant, conclou que en absència d'estudis comparatius directes, es requereix un metanàlisi en xarxa amb dades a nivell de pacient.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos (2)(9)(10)

La seguretat de nab-paclitaxel ha estat avaluada en 789 pacients que el van rebre en monoteràpia a qualsevol dosi i en qualsevol indicació i en els 421 pacients que el van rebre en combinació amb gemcitabina en els estudis de càncer de pàncrees.

Els pacients van rebre tractament durant una mediana de temps de 3,9 mesos en el grup de nab-paclitaxel / gemcitabina i de 2,8 mesos en el grup de gemcitabina. El nombre promig de cicles administrats va ser major en el braç de nab-paclitaxel/ gemcitabina (4.4 cicles) que en el braç de gemcitabina (3,3 cicles). El 32% dels pacients del grup de nab-paclitaxel / gemcitabina, en comparació amb el 15% dels pacients del grup de gemcitabina, van rebre 6 o més mesos de tractament.

Esdeveniments adversos més freqüents

Les reaccions adverses (RA) descrites a fitxa tècnica com a més freqüents i clínicament significatives associades a l'ús de nab-paclitaxel són neutropènia, neuropatia perifèrica, artràlgia / miàlgia i trastorns gastrointestinals.

Molt freqüents: neutropènia febril, anorèxia, neuropatia perifèrica, neuropatia sensorial, hipoestèsia, parestèsia, náusea, diarrea, vòmits, restrenyiment, estomatitis, alopecia, erupció cutània, artràlgia, miàlgia, fatiga, astènia, pirèxia.

En l'estudi pivot, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) va ser de 99% en el grup de nab-paclitaxel amb gemcitabina i del 98% en el grup control (96% vs 92% relacionats amb el tractament).

En el braç de nab-paclitaxel / gemcitabina els EA més freqüents que en el braç de gemcitabina ($\geq 10\%$ de diferència) van ser: fatiga, alopecia, neuropatia perifèrica i sensorial, edema perifèric, diarrea, vòmits, neutropènia, pirèxia, disminució de la gana, erupció cutània i deshidratació.

Taula 8. Esdeveniments adversos greus

	Nab-paclitaxel/Gemcitabina N=421	Gemcitabina N=402
% EA de grau ≥ 3 (global)	89%	75%
% EA de grau ≥ 3 relacionats amb el tractament	77%	50%
Neutropènia	33%	21%
Fatiga	17%	7%
Leucopènia	9 %	4%
Neuropatia sensorial	8%	0%
Neuropatia perifèrica	8%	0%
EA greus	50%	43%
Alteracions gastrointestinals	16%	11%
Infeccions	16%	9%
EA relacionats amb l'administració (pirèxia, edema perifèric...)	10%	7%
Alteracions hematològiques (neutropènia febril, anèmia, neutropènia, pancitopènia)	8%	2%
Alteracions hepàtiques	6%	4%
Alteracions vasculares	3%	5%
Deshidratació/pèrdua de gana	7%	4%

Morts

En aquest assaig, es van notificar reaccions adverses que van donar lloc a la mort en els 30 dies següents a l'última dosi del medicament de l'estudi en el 4% dels pacients que van rebre nab-paclitaxel en combinació amb gemcitabina i en el 4% dels pacients que van rebre gemcitabina en monoteràpia. No obstant, més pacients van morir a causa de l'EA greus relacionats amb el tractament en el braç de nab-paclitaxel / gemcitabina (n = 7, 3 d'elles per sèpsia i 2 per pneumonitis) que en el braç de gemcitabina (n = 2).

Discontinuations per esdeveniments adversos

Els EA van comportar la suspensió del tractament en el 35% dels casos per a la combinació i el 24% per a la monoteràpia amb gemcitabina.

Altres esdeveniments adversos d'interès

Les categories d'AEs d'interès van incloure mielosupressió, sèpsia, pneumonitis, neuropatia perifèrica, esdeveniments gastrointestinals, cardiotoxicitat, hepatotoxicitat, toxicitat renal, miàlgia i artràlgia, reaccions d'hipersensibilitat, reaccions en el punt d'injecció / extravasació, edema macular, síndrome de Stevens-Johnson / necròlisi epidèrmica tòxica, paràlisi de nervis cranials i edema.

Experiència post-comercialització:

S'han notificat casos de paràlisi dels nervis cranials, parèsia de les cordes vocals i casos rars de reaccions d'hipersensibilitat greu durant el seguiment post-comercialització de nab-paclitaxel.

S'han notificat casos rars de disminució de l'agudeses visual a causa de l'edema macular cistoide durant el tractament amb nab-paclitaxel.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica (9) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Pacients amb valors de neutròfils <1,500 cèl·lules / mm³.
- Pacients que hagin presentat una reacció d'hipersensibilitat severa al fàrmac.

Precaucions:

- Insuficiència renal, insuficiència hepàtica greu, alteracions cardíques
- La supressió de la medul·la òssia (principalment neutropènia) es produeix amb freqüència amb nab-paclitaxel, de forma dosi-depenent i limitant de la dosi. Durant el tractament amb nab-paclitaxel, s'ha de fer un monitoratge freqüent de l'hemograma.
- Neuropatia: la neuropatia sensorial és freqüent amb nab-paclitaxel, encara que és menys freqüent el desenvolupament de símptomes greus. Es recomana consultar la fitxa tècnica del fàrmac en relació a les recomanacions d'ajustament de dosi segons les toxicitats.
- Sèpsia: Les complicacions degudes al càncer de pàncrees subjacent, especialment l'obstrucció biliar o la presència d'un stent biliar, es van identificar com a factors contribuents significatius per a desenvolupar sèpsies. Es recomana consultar la fitxa tècnica del fàrmac en relació a les recomanacions davant la presència de febre.
- Pneumonitis: s'ha de realitzar una estreta monitorització dels pacients per detectar signes i símptomes de pneumonitis.

Interaccions:

- Paclitaxel es metabolitza per CYP2C8 i CYP3A4, davant l'absència d'estudis d'interacció amb altres fàrmacs, s'ha de tenir precaució en l'administració concomitant de fàrmacs
 - o inhibidors d'aquests enzims (ketoconazol i altres antifúngics imidazòlics, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozil, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir i nelfinavir).
 - o Inductors d'aquests enzims (rifampicina, carbamazepina, fenitoïna, efavirenz i nevirapina).

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants (identificats): Mielosupressió (neutropènia, anèmia i trombocitopènia), neuropatia perifèrica, paràlisi cranials, reaccions d'hipersensibilitat, pneumonitis, sèpsies, esdeveniments gastrointestinals, miàlgia i artràlgia, cardiotoxicitat, edema macular cistòtic, síndrome de Stevens-Johnson / necròlisis epidèrmica tòxica, reaccions / extravasació del lloc d'infusió, seguretat en pacients majors de 75 anys.

Els riscos potencials són: toxicitat hepàtica, fallada renal aguda i síndrome hemolític-urèmic, ús en pacients amb insuficiència hepàtica, tractaments i interaccions concomitants que requereixen ajustaments de dosis, errors de medicació i ús fora de fitxa tècnica.

Es considera que falta informació o que les dades són limitades en pacients amb insuficiència renal, amb metàstasis del sistema nerviós central i en nens. També falten dades sobre toxicitat reproductiva i genotoxicitat a llarg termini.

Com a part del pla de gestió de riscos de nab-paclitaxel, no està previst dur a terme cap estudi clínic post-autorització.

7. Validesa interna i aplicabilitat

El disseny general de l'estudi pivot, incloent els criteris d'inclusió i exclusió, es considera adequat. La distribució dels pacients segons les característiques demogràfiques i basals estava ben equilibrada entre els braços de tractament.

L'estudi va ser obert, degut a les diferències de toxicitat conegudes entre el nab-paclitaxel i la gemcitabina, i també per les diferències en la dosificació entre ambdós braços. No obstant, es va realitzar una revisió cega de les dades per part d'un comitè independent de seguiment de dades i una revisió radiològica independent sobre la progressió per reduir el risc de biaix.

Respecte el comparador emprat, la gemcitabina, si bé és un tractament considerat estàndard, actualment no es considera el millor comparador en la primera línia de tractament del càncer de pàncrees avançat en pacients amb bon *KPS*. Com a primera línia de tractament, l'esquema FOLFIRINOX(12) va demostrar una major SLP, SG i millora en la qualitat de vida dels pacients en comparació amb gemcitabina. No obstant, cal tenir en compte que en el moment del reclutament de l'estudi MPACT (2009), no es disposava dels resultats de l'estudi de FOLFIRINOX.

L'estudi va ser dissenyat per demostrar la superioritat en l'SG de nab-paclitaxel / gemcitabina respecte gemcitabina. L'SG és una variable final d'eficàcia d'elecció en els assaigs clínics en càncer. Les principals variables secundàries també es consideren adequades.

L'estudi demostra un augment d'SG i SLP favorable a la combinació enfront de gemcitabina, malgrat ser un increment modest, d'1.8 mesos (2.1 mesos segons l'anàlisi actualitzat). Al disseny de l'estudi s'havia considerat com a mínim una HR de 0,769 per obtenir una diferència estadísticament significativa a favor de nab-paclitaxel més gemcitabina davant gemcitabina en monoteràpia. El resultat obtingut va ser un HR de 0,72, millor de l'esperat a priori. Tanmateix, el guany en mesos obtingut pot tenir una rellevància clínica dubtosa, en no disposar de dades sobre la qualitat de vida d'aquests pacients.

De manera retrospectiva es disposa d'una anàlisi de les diferències de tractament pel que fa al temps sense símptomes de progressió de la malaltia o toxicitat ajustat a la qualitat (Q-TWiST) (13). L'SG es va desglossar en el temps amb toxicitat de grau ≥ 3 (TOX), temps sense progressió de la malaltia (REL) i el temps sense símptomes de progressió de la malaltia o toxicitat de grau ≥ 3 (TWiST). Els resultats d'aquesta anàlisi indiquen una avantatge d'1.7 mesos en el temps ajustat per la qualitat sense símptomes o toxicitats, diferència estadísticament significativa i favorable al braç de nab-paclitaxel en combinació amb gemcitabina. Tanmateix, cal interpretar amb precaució aquests resultats atès que es tracta d'una anàlisi de qualitat de vida post-hoc, no prevista en el protocol, i on els resultats són altament dependents dels pesos que s'atorguin als diferents components.

Segons l'escala de magnitud del benefici clínic de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica (ESMO-MCBS v 1.1)(14), nab-paclitaxel/G obté una puntuació de 2 (a la versió 1.0 de l'escala la puntuació era de 3 perquè tenia en compte el benefici en supervivència global als 2 anys) (en una escala de 1-4, essent 4 el major benefici clínic) i el FOLFIRINOX de 5.

Paral·lelament la ASCO va definir segons el consens d'experts, quina magnitud de resultats en els assaigs clínics en càncer de quatre de les patologies més prevalents, es podria considerar clínicament rellevant. Es va considerar què, per al càncer de pàncrees metastàtic en primera línia, per a pacients candidats a FOLFIRINOX en 1a línia, (mediana d'SG de 10-11 mesos), seria clínicament rellevant un guany en 4-5 mesos d'SG i/o SLP (HR 0.67 - 0.69), mentre que per a pacients candidats a gemcitabina o a nab-paclitaxel amb gemcitabina (medianes d'SG entre 8-9 mesos) seria rellevant una millora de 3-4 mesos en SG i SLP (HR de 0.6-0.75).(15)

La durada mediana de la resposta va ser similar en els dos braços de tractament, d'aproximadament 8 mesos.

L'efecte del tractament sobre l'SG va afavorir el braç de nab-paclitaxel / gemcitabina en la majoria dels subgrups prèviament especificats (sexe, *KPS*, regió geogràfica, presència de metàstasis hepàtiques, i

nombre de llocs metastàtics entre d'altres), amb l'excepció de pacients de ≥ 75 anys d'edat i pacients amb nivells normals de CA19-9 on la supervivència era equivalent en ambdós braços (HR d'1,08 (IC del 95%: 0,653-1,797) i HR de 1,07 (IC del 95%: 0,692-1,661), respectivament. La taxa de supervivència segons l'anàlisi actualitzada als 6, 12, 24, 36 i 42 mesos va ser per nab-paclitaxel+Gemcitabina de 66%, 35%, 10%, 4% i 3% respectivament, i de 55%, 22%, 5%, 0% i 0% per gemcitabina en monoteràpia.

L'efecte del tractament en l'SLP va afavorir consistentment el braç de nab-paclitaxel / gemcitabina en la majoria dels subgrups de pacients. L'única excepció va ser en els pacients ≥ 75 anys, en els que l'SLP era equivalent entre els dos braços de tractament.

En aquest subgrup es comenta a l'EPAR que l'SG pot haver estat afectada per factors de confusió. La petita mida de la mostra de ≥ 75 anys i una elevada taxa de retirada precoç del tractament en el braç de gemcitabina (10% vs. 0%) podrien haver contribuït a una manca de precisió al voltant de l'estimació de l'SG al braç de gemcitabina. Addicionalment, es van observar desequilibris en les característiques basals dels braços de tractament en aquest subgrup de pacients, incloent-hi diversos factors pronòstics identificats com a predictors de pitjor supervivència en el grup de nab-paclitaxel/gemcitabina (pitjor puntuació de KPS (70-80), una càrrega de malaltia més elevada i una major incidència de metàstasis hepàtiques).

També es va avaluar la disminució dels nivells de CA19-9 respecte el nivell basal, present en el 85% dels pacients del braç de nab-paclitaxel / gemcitabina i en el 77% dels pacients del braç de gemcitabina. Es va observar una clara correlació entre l'SG i la disminució dels nivells CA19-9 respecte el nivell basal. També es va observar una correlació significativa entre l'SLP i la disminució en els nivells CA19-9 respecte el nivell basal, per als diferents punts de tall, excepte en el cas de nivell basal de CA19-9 de 2000 U/mL.

No es van recollir dades de qualitat de vida (QoL). Tanmateix el patró de canvis en el KPS des de l'inici fins a la pitjor puntuació post-basal va ser similar entre els dos braços de tractament. No hi va haver indicis de decreixement en el KPS en el braç de nab-paclitaxel / gemcitabina en comparació amb el braç de gemcitabina.

Respecte el seu perfil de seguretat els EA més freqüents i relacionats amb el tractament d'estudi són la neutropènia i trombocitopènia, la fatiga, neuropatia perifèrica i neuropatia sensorial perifèrica. Per la seva gravetat, destaca el risc de sèpsies i pneumonitis.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb nab-paclitaxel + gemcitabina davant del cost dels comparadors.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Taula 9. Cost de nab-paclitaxel + gemcitabina i dels seus comparadors.

	Nab-paclitaxel+ Gemcitabina	Gemcitabina monoteràpia	FOLFIRINOX	Erlotinib + Gemcitabina	Oxaliplatí + Gemcitabina	Capecitabina + Gemcitabina
Presentació	G: vial 1g Nab-paclitaxel: vial 100 mg	G: vial 1g	O: vial 50 i 100 i 200 mg I: vial 100mg 5-FU: vial 5000mg AF: vial 350 mg	G: vial 1g E:100 mg comp	G: vial 1g O: vial 50 i 100 i 200 mg	C: comprimets 150 i 500 mg G: vial 1g
Preu unitari†	G: 45.5€ Nab-paclitaxel: 230,88€	G: 45.5€	O: 66.1€ (50mg) O: 132,2 € (100mg) I: 22,412€ 5-FU: 10,8 € AF: 19,7€	E: 53,2€ G: 45.5€	O: 66.1€ (50mg) O: 132,2 € (100mg) G: 45.5€	C 150 mg=0.29€ C 500mg=0.96€ G: 45.5€
Posologia	Nab-paclitaxel 125 mg/m ² +G 1000 mg/m ² els dies 1, 8 i 15 cada 4 setmanes	1000 mg/m ² iv setmanals x 7 setmanes + 1 de descans. Posteriorment, els dies 1,8 i 15 cada 28 dies	O: 85mg/m ² , I: 180mg/m ² ; 5-FU: bolus 400mg/m ² seguit d'infusió continua de 2400mg/m ² ; AF: 400mg/m ² cada 14 dies	E: 100 mg/dia vo G: 1000 mg/m ² iv setmanals x 7 setmanes + 1 de descans. Posteriorment, els dies 1,8 i 15 cada 28 dies	Gemcitabina: 1000 mg/m ² IV Oxaliplatí: 100 mg/m ² IV Cada 14 dies	Capecitabina: 650mg/m ² (c/12h) X 14 dies cada 21dies VO 1000mg/m ² /setm x7 setm i 1 setm de descans. Cicles posteriors 1000mg/m ² Dies 1,8,15 IV Cada 28 dies Cada 28 dies VO.
Cost cicle	2350,6€	636,3€	315,8€	3830€	355€	220.8€
Cost tractament*	9402€	1272€	4106€	7569€	2843€	1104€
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	+8130€ respecte G +5296 respecte folfirinox**	Referència	+2834€	+6296€	+1570€	+168€
5-FU: 5-fluorouracil, O:oxaliplatí, I: irinotecà, AF: àcid folínic; E: erlotinib; C:capecitabina; G:gemcitabina						

† Preu en €, (PVL notificat + IVA4%) – RD% (el RD només aplicat a erlotinib i nab-paclitaxel) , considerant SC 1.7m2

¥ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador (gemcitabina). Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

* La durada mediana del tractament amb nab-paclitaxel/G va ser de 3.9 mesos i de 2.8 mesos per gemcitabina 4, ((10); es consideren 13 cicles per FOLFIRINOX (12) (~6 mesos) i 4 cicles per erlotinib. Per GemOx, a l'estudi(16), la mediana de cicles de G van ser 9 (~3 mesos) i per GemOx 8 cicles (~4 mesos). Per l'estudi de GemCap (17) es disposa només de la mediana d'SLP que va ser de 4.3 mesos (~5 cicles);

**FOLFIRINOX suposa despeses addicionals per col·locació de catèter accés venós central, bomba d'infusió contínua, factors de creixement

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Taula 10. Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada

Escenari: Pacients amb adenocarcinoma de pàncrees prèviament no tractats		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1any.		
Estimació: Dades epidemiològiques segons GLOBOCAN i Gencat		
0. Població de referència (habitants)		7.500.000
A. Població amb la malaltia.	0.015% (a)	A = 1168
B. Població amb la malaltia en l'estadi que s'indica el fàrmac (debut).	0.007% (b)	B = 526
C. Població amb la malaltia en l'estadi que s'indica el fàrmac (després de cirurgia o progressió de localment avançat)		290(*)
D. Total població amb adenocarcinoma metastàtic		640
E. Població amb les condicions d'ús establertes (candidats a QT 1a línia). Dades estimades	70%	448
F. POBLACIO DIANA. Població susceptible de tractament segons les condicions d'ús (bon PS, candidats a nab-paclitaxel)		343
Observacions:		
<p>Segons les dades del pla director d'oncologia(18), cada any es diagnostiquen i moren 13,9 i 13,2 homes de cada 100000 respectivament i 12,8 i 11,4 dones. Des de 1994, la incidència d'aquest tumor augmenta un 1,8% anual en els homes i es manté estable en les dones. La mortalitat augmenta un 0,9% en els homes i un 1,3% anual en les dones. Al 2016 es van diagnosticar en total 1168 pacients dels quals el 90% seran adenocarcinomes (1051 pacients). Considerant que el 50% debuten com a malaltia metastàtica, suposa aproximadament uns 526 casos anuals.</p> <p>(*)També cal tenir en compte que el ~20% dels malalts diagnosticats d'un càncer de pàncrees seran quirúrgics, i d'aquests podrien ser eventualment candidats al fàrmac a la progressió. També que aproximadament el 65% dels pacients amb adenocarcinoma de pàncrees localment avançat que progressaran a estadi metastàtic, podent ser també eventualment candidats a tractament -> Tenint en compte la incertesa d'aquesta estimació, es consideren un total de pacients metastàtics de 640 pacients.</p> <p>Per les característiques de la patologia, cal considerar un percentatge de pacients que no seran candidats a rebre QT, així com aquells pacients que s'inclouran a assaig clínic. Assumint que el 70% siguin tributaris de tractament quimioteràpic de 1a línia, tenim ~448 pacients.</p> <p>D'aquests, aproximadament el 85% rebran tractament amb gemcitabina (380 pacients: 90% nab-paclitaxel+G (343 pacients), 10% G sola (38 pacients)), i només un 15% dels pacients, amb millor estat general (KPS 90-100) i sense altres contraindicacions, podrien també ser candidats a rebre FOLFIRINOX (~57 pacients).</p>		

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

ESMO 2015(19)

Per al càncer de pàncrees metastàtic, es pot considerar que hi ha tres opcions per tractar els pacients segons el seu estat general:

- 1) Per a pacients amb ECOG de 3/4, amb comorbiditats significatives i amb una expectativa de vida molt reduïda: només es pot considerar el tractament simptomàtic. Fins i tot la quimioteràpia amb gemcitabina no es considera adequada per a aquests pacients.
- 2) En pacients molt seleccionats amb ECOG de 2, degut a l'elevada càrrega tumoral, gemcitabina i nab-paclitaxel es pot considerar la millor opció terapèutica [II, B].
- 3) Per a pacients amb un ECOG de 2 i/o bilirubina superior a 1,5×LSN: es podria considerar la monoteràpia amb gemcitabina [I, A].
- 4) Si l'ECOG del pacient és 0 o 1 i el nivell de bilirubina és inferior a 1,5 × LSN, cal considerar dos tipus de quimioteràpia combinada: el règim FOLFIRINOX o la combinació de gemcitabina i nab-paclitaxel [I, A].

L'eficàcia del tractament ha de ser avaluada cada dos mesos amb una exploració comparativa computada. El tractament s'ha d'aturar si s'observa una progressió per RECIST i s'ha de discutir el tractament de segona línia.

SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic pancreatic cancer 2016 (20)

FOLFIRINOX i/o gemcitabina/nab-paclitaxel són esquemes estàndard de primera línia en la malaltia metastàtica en pacients amb ECOG PS 0-1 (I, A).

Gemcitabina és una opció en pacients ancians o fràgils o amb ECOG 2 (I, B). L'evidència d'ús del nab-paclitaxel en aquesta població és insuficient (II, B).

En pacients fràgils amb ECOG>2 es recomana tractament de suport.

NCCN 3.2017 Pancreatic adenocarcinoma (21)

S'inclouen com opcions preferents de tractament de pacients amb bon estat general, amb categoria 1: FOLFIRINOX i gemcitabina en combinació amb nab-paclitaxel. Altres opcions amb categoria 1 serien gemcitabina en monoteràpia o en combinació amb erlotinib. En pacients amb pitjor *performance status* seria d'elecció gemcitabina.

ASCO guidelines on metastatic pancreatic cancer 2016 (22)

Recomanen oferir FOLFIRINOX o gemcitabina amb nab-paclitaxel als pacients amb ECOG PS 0 a 1 amb un perfil de comorbiditats favorable d'acord a la preferència i disponibilitat del tractament.

La gemcitabina sola es recomana pels pacients amb ECOG PS 2 o amb un perfil de comorbiditat que contraindiqui els altres esquemes; també es pot oferir l'addició de capecitabina o erlotinib.

Els pacients amb ECOG PS 3 i o amb comorbiditats mal controlades s'hauran de valorar individualment, essent preferible el tractament de suport.

TTD consensus document on the diagnosis and management of exocrine pancreatic cancer(23)

Recomanacions de la primera línia de tractament:

*Pacients amb ECOG 0-1:

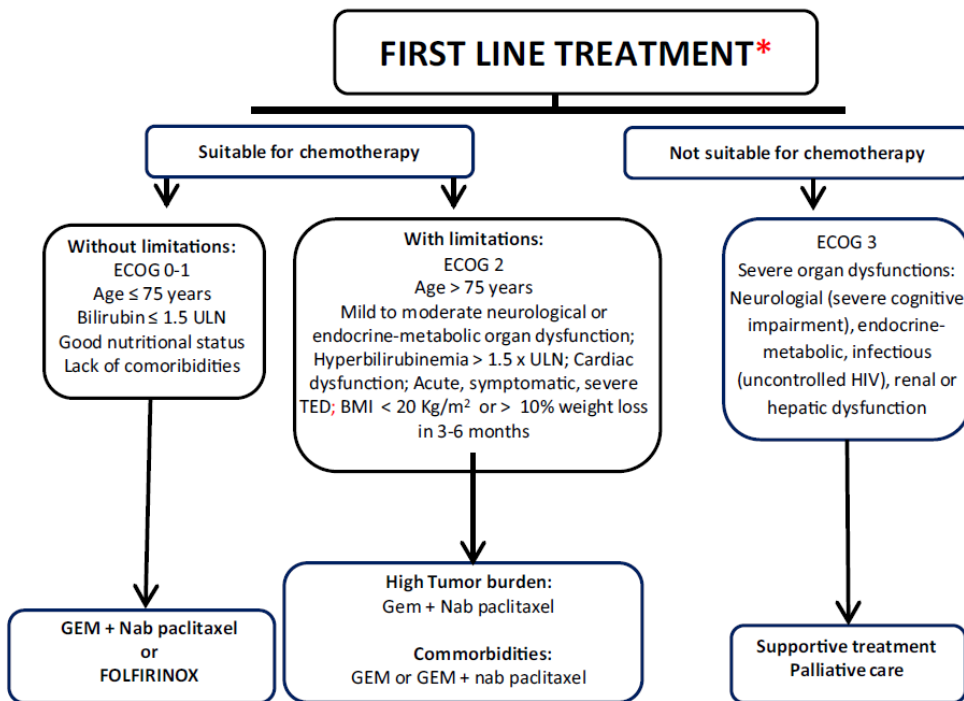
- Assaig clínic
- Folfirinox (nivell IA)
- Gemcitabina + nab-paclitaxel (nivell IA)
- Gemcitabina+ erlotinib (nivell IC)
- Gemcitabina + platí (nivell IB)
- Gemcitabina + fluoropirimidines (nivell IB)

*Pacients amb ECOG 2: gemcitabina (nivell IA) o assaig clínic

*Pacients amb ECOG 3: tractament de suport

Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain(24)

S'estableix el següent algoritme de tractament per a la primera línia del càncer de pàncrees metastàtic:



GEM: Gemcitabina; XELOX: Capecitabina + oxaliplatí; FOLFIRI: 5-FU/LV + Irinotecà; NaI-IRI: Irinotecà Nanoliposomal; En aquells pacients que hagin rebut un tractament previ adjuvant o tractament neoadjuvant, s'haurien de considerar quan l'interval lliure de malaltia sigui ≥ 6 mesos

Avaluacions per altres organismes

Taula 11. Recomanacions d'altres organismes sobre nab-paclitaxel.

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(25)	Anglaterra	06.09.2017: nab-paclitaxel amb gemcitabina es recomana com a opció per a l'adenocarcinoma metastàtic de pàncrees no tractat en adults, només si <ul style="list-style-type: none"> • les altres combinacions de quimioteràpia no són adequades i només rebrien gemcitabina en monoteràpia i • l'empresa proporciona nab-paclitaxel amb el descompte acordat
Scottish Medicines Consortium (SMC)(26)	Escòcia	09.02.2015: es recomana com a opció de tractament per a l'adenocarcinoma metastàtic de pàncrees no tractat
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(27)	Canadà	23.09.2014: es recomana com a opció de tractament per a l'adenocarcinoma metastàtic de pàncrees no tractat amb KPS 70-100 (ECOG PS 0-2) condicionat a un acord econòmic que millori el cost-eficàcia del tractament
Haute Autorité de Santé (HAS)(28)	França	15.10.2014: nab-paclitaxel en combinació amb gemcitabina suposa una millora menor (nivell IV) en el benefici real en comparació amb la monoteràpia amb gemcitabina en el tractament de l'adenocarcinoma metastàtic de pàncrees, en pacients adults, com a tractament de primera línia.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 12. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.

Nom	Nab-paclitaxel+ Gemcitabina	Gemcitabina monoteràpia	FOLFIRINOX	Erlotinib + Gemcitabina	Oxaliplatí + Gemcitabina	Capecitabina + Gemcitabina
Presentació	Nab-paclitaxel: 5mg/ml vial 100mg Gemcitabina: Vials 200mg, 1g, 1,5g, 2g	Vials 200mg, 1g, 1,5g, 2g	5-FU vial 50mg/ml Oxaliplatí vial 5mg/ml Irinotecà vial 20mg/ml Folínat càlcic vial 10mg/ml	Erlotinib: Comp 25, 100 o 150mg Gemcitabina: Vials 200mg, 1g, 1,5g, 2g	Gemcitabina: Vials 200mg, 1g, 1,5g, 2g Oxaliplatí vial 5mg/ml	Capecitabina: Comp 150, 300 ó 500mg Gemcitabina: Vials 200mg, 1g, 1,5g, 2g
Posologia	Nab-paclitaxel: 125mg/m ² Gemcitabina: 1000mg/m ² Dies 1,8,15 IV Cada 28 dies	1000mg/m ² /setm x7 setm i 1 setm de descans. Cicles posteriors 1000mg/m ² /dies 1,8,15 via IV x 3 setmanes de cada 4	Oxaliplatí 85mg/m ² Folínat càlcic 400mg/m ² Irinotecà 180 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² 5-FU 2400mg/m ² en infusió continua IV 46 hores. Cada 14 dies.	Erlotinib: 100mg/dia VO Gemcitabina: 1000mg/m ² /setm x7 setm i 1 setm de descans. Cicles posteriors 1000mg/m ² /dies 1,8,15, IV Cada 28 dies	Gemcitabina: 1000 mg/m ² IV Oxaliplatí: 100 mg/m ² IV Cada 14 dies	Capecitabina: 650mg/m ² (c/12h) X 14 dies cada 21dies VO 1000mg/m ² /setm x7 setm i 1 setm de descans. Cicles posteriors 1000mg/m ² Dies 1,8,15 IV Cada 28 dies
Indicació aprovada en FT	Tractament de primera línia en pacients adults amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic	Adenocarcinoma localment avançat o metastàtic de pàncrees	Indicació no aprovada en FT	Adenocarcinoma metastàtic de pàncrees	Indicació no aprovada en FT	Indicació no aprovada en FT
Toxicitat	Neutropènia, neuropatia, neutropènia febril, fatiga	Nàusees, vòmits, diarrea, estrenyiment, mielosupressió, erupció cutània, elevacions transaminases hepàtiques (AST/ALT), dispnea, síndrome pseudogripal.	Diarrea, nàusees, vòmits, fatiga, neutropènia,	Diarrea, fatiga, erupció cutània, estomatitis, infecció.	Neutropènia, anèmia, neurotoxicitat	Neutropènia, diarrea, nàusees, vòmits, estomatitis, síndrome mà-peu.

Taula 13. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació.

	Disseny	N	Variables d'eficàcia	Resultats	HR (IC95%), p
Gemcitabina vs 5-Fluorouracil Burris et al 1997(3)	Fase III, aleatoritzat, obert, multicèntric	126	TBC (millora de ≥ 4 setm del dolor, KPS o pes sense empitjorament de les altres) SG	TBC 23.8% vs 4.8% Mediana SG 5.65 vs 4.41 mesos	p=0.022 p=0.0025
FOLFIRINOX vs Gemcitabina Conroy T i cols, 2001(12)	Fase III, Multicèntric aleatoritzat, obert	342	SG SLP Qualitat de vida (QoL) als 6 mesos	Mediana SG 11.1 vs 6.8 mesos Mediana SLP 6.4 vs 3.3 mesos	HR= 0.47 (0.37-0.59) QoL= HR= 0.47 (0.30-0.70)
Erlotinib+Gemcitabina vs gemcitabina Moore J 2007 (6)	Fase III, Multicèntric aleatoritzat, doble cec	569	SG, SLP	Mediana SG 6.24 vs 5.91 mesos Mediana SLP 3.75 vs 3.55 mesos	HR SG 0.82 (0.69-0.99) P=0.03 HR SLP=0.77
Oxaliplatí+gemcitabina vs gemcitabina Louvet i cols. 2005(16)	Fase III, aleatoritzat, obert	326	SG, SLP	Mediana SG 8.8 vs 6.9 mesos Mediana SLP 5.8 vs 3.7 mesos TR=28.2% vs 17.4%,	HR SG 1.18 (0.94-1.51) P=0.15 HR SLP 1.287 (1.014-1.688) P=0.04
Gemcitabina+capecitabina vs gemcitabina(17)	Fase III, aleatoritzat	319	SG	Mediana SG 8.4 vs 7.2 mesos	P: NS
SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; TBC: taxa de benefici clínic; TR: taxa de resposta; NS: no significatiu.					

Bibliografia

1. Globocan 2012 - Home [Internet]. [citad 11 octubre 2017]. Disponible a: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. EPAR abraxane [Internet]. 2013 [citad 11 octubre 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000778/WC500160234.pdf
3. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* [Internet]. juny 1997 [citad 20 octubre 2017];15(6):2403-13. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196156>
4. Gresham GK, Wells GA, Gill S, Cameron C, Jonker DJ. Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 27 desembre 2014 [citad 6 octubre 2017];14(1):471. Disponible a: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-471>
5. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III Randomized Comparison of Gemcitabine Versus Gemcitabine Plus Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 novembre 2009 [citad 22 setembre 2017];27(33):5513-8. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19858379>
6. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 maig 2007 [citad 11 octubre 2017];25(15):1960-6. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17452677>
7. Xiong HQ, Varadhachary GR, Blais JC, Hess KR, Abbruzzese JL, Wolff RA. Phase 2 trial of oxaliplatin plus capecitabine (XELOX) as second-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer* [Internet]. 15 octubre 2008 [citad 22 setembre 2017];113(8):2046-52. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756532>
8. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 6 febrer 2016 [citad 13 octubre 2017];387(10018):545-57. Disponible a: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615009861>
9. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. [citad 11 octubre 2017]; Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf
10. Tehfe M, Dowden S, Kennecke H, El-Maraghi R, Lesperance B, Couture F, et al. nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine in Patients with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: Canadian Subgroup Analysis of the Phase 3 MPACT Trial. *Adv Ther* [Internet]. 16 maig 2016 [citad 11 octubre 2017];33(5):747-59. Disponible a: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-016-0327-4>
11. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, et al. nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer: Long-Term Survival From a Phase III Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 31 gener 2015 [citad 22 gener 2018];107(2):dju413-dju413. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638248>
12. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 12 maig 2011 [citad 22 setembre 2017];364(19):1817-25. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1011923>
13. Reni M, Wan Y, Solem C, Whiting S, Ji X, Botteman M. Quality-adjusted survival with combination nab-paclitaxel þ gemcitabine vs gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a Q-TWiST analysis. *J Med Econ J Med Econ* [Internet]. 2014 [citad 20 març 2018];17(17). Disponible a: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3111/13696998.2014.903122?needAccess=true>

14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* [Internet]. agost 2015 [citat 31 octubre 2017];26(8):1547-73. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26026162>
15. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 abril 2014 [citat 3 novembre 2017];32(12):1277-80. Disponible a: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.8009>
16. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 maig 2005 [citat 22 setembre 2017];23(15):3509-16. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908661>
17. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, et al. Gemcitabine Plus Capecitabine Compared With Gemcitabine Alone in Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 juny 2007 [citat 20 octubre 2017];25(16):2212-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538165>
18. Dades Pla director d'Oncologia del Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.
19. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 26 setembre 2015 [citat 22 setembre 2017];26(suppl 5):v56-68. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314780>
20. Vera R. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). 2094 [citat 24 octubre 2017]; Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5138250/pdf/12094_2016_Article_1586.pdf
21. Tempero MA, Al-Hawary M, Bain A, Behrman SW, Benson III AB, Binder E, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion NCCN Guidelines Version 3.2017 Panel Members Pancreatic Adenocarcinoma Cassadie Moravek ¥ Pancreatic Cancer Action Network NCCN Guidelines Panel Disclosures Continue. 2017 [citat 17 octubre 2017]; Disponible a: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
22. ASCO Guideline on Metastatic Pancreatic Cancer - The ASCO Post [Internet]. [citat 23 octubre 2017]. Disponible a: <http://www.ascopost.com/issues/july-25-2016/asco-guideline-on-metastatic-pancreatic-cancer/>
23. Benavides M, Abad A, Ales I, Carrato A, Díaz Rubio E, Gallego J, et al. TTD consensus document on the diagnosis and management of exocrine pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(10):865-78.
24. Hidalgo M, Álvarez R, Gallego J, Guillén-Ponce C, Laquente B, Macarulla T, et al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(6):667-81.
25. Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles with gemcitabine for untreated metastatic pancreatic cancer | Guidance and guidelines | NICE. [citat 11 octubre 2017]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA476>
26. Scottish Medicines Consortium paclitaxel albumin (Abraxane) [Internet]. [citat 11 octubre 2017]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/968_14_nab_paclitaxel_Abraxane/paclitaxel_albumin_Abraxane_Resubmission
27. Abraxane for Metastatic Pancreatic Cancer - Details | CADTH.ca [Internet]. [citat 11 octubre 2017]. Disponible a: <https://www.cadth.ca/abraxane-metastatic-pancreatic-cancer-details>
28. Haute Autorité de Santé - ABRAXANE (paclitaxel), taxane [Internet]. [citat 11 octubre 2017]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1774154/fr/abraxane-paclitaxel-taxane