



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 084-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NAB-PACLITAXEL PARA EL TRATAMIENTO
DE ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS METASTÁSICO SIN
TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Noviembre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías- IETSI - ESSALUD
3. Patricia Rosario Pimentel Álvarez - Asesora del Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI – ESSALUD
4. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo técnico Evaluador de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías – IETSI - ESSALUD
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Asistente del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud



CITACIÓN

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de nab-paclitaxel para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico sin tratamiento sistémico previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 084-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima-Perú. 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

AGREE:	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
ASCO	American Society of Clinical Oncology
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado y controlado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
FOLFIRINOX	Esquema de tratamiento con leucovorina/ácido folínico, fluorouracilo, irinotecán, y oxaliplatino
GPC	Guías de Práctica Clínica
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de confianza
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
MA	Meta – Análisis
Nab-P+G	Nab-Paclitaxel más gemcitabina
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PACE	Patient and Clinician Engagement
QALY	quality-adjusted life-year
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
ULN	Upper Limit of Normal



CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	9
III. METODOLOGIA	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	17
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	17
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	20
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	22
V. DISCUSIÓN	26
VI. CONCLUSIONES.....	29
VII. RECOMENDACIONES	30
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	31



I. RESUMEN EJECUTIVO

- En el 2012, a nivel mundial, se estimó que la prevalencia en los últimos 5 años del cáncer de páncreas fue del 4.1%, representado el 2.4% de todos los nuevos casos de cáncer (sin incluir neoplasia maligna de piel de tipo no melanoma) registrados en ese mismo año. Por otro lado, en Perú, en el análisis de la situación del cáncer del 2013 se reportó el número de casos de cáncer de páncreas registrados entre los años 2006 y 2011 fue de 2043 casos, lo que representó el 1.9% de todos los cánceres registrados durante ese periodo. El páncreas presenta dos tipos de células principales, las exocrinas y las endocrinas, las cuales forman distintos tipos de tumor. Alrededor del 95% de los cánceres de células exocrinas son adenocarcinomas. En pacientes con cáncer de páncreas metastásico se ha estimado una supervivencia a los cinco años del 2%. Asimismo, se ha reportado que en el cáncer de páncreas metastásico de tipo adenocarcinoma la mediana de supervivencia es de tres a seis meses.



- Paclitaxel es un agente quimioterapéutico del grupo de los taxanos, los cuales son medicamentos que detienen la división celular interfiriendo con los microtúbulos y evitando así el crecimiento celular. Sin embargo, este medicamento tiene una baja solubilidad en agua haciendo necesario un solvente sintético el cual disminuye su eficacia y aumenta los eventos adversos. Así, nab-paclitaxel es una formulación alternativa a la de paclitaxel, la cual se caracteriza por que el paclitaxel se encuentra en forma de nano partículas unido a la albúmina. Esta unión permite que las partículas de paclitaxel ingresen dentro de las células tumorales sin necesidad de un solvente sintético.



- La presente evaluación de tecnología sanitaria recoge la evidencia científica publicada hasta octubre 2016 en relación al uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico, en pacientes que no han recibido tratamiento sistémico previo. Así, se identificaron tres guías de práctica clínica (GPC), dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y un ensayo clínico de fase III; con lo cual se concluyó que existe un beneficio en el uso de nab-paclitaxel más gemcitabina bastante modesto en relación a la supervivencia global (menor a 3 meses), con un incremento en la proporción de eventos adversos y discontinuación del tratamiento por toxicidad inaceptable. Por lo tanto, debido a la baja ganancia en la supervivencia global, el incremento de los eventos adversos y a que no se reporta desenlaces en la calidad de vida, no se tiene claridad en la relación riesgo/beneficio del uso de nab-paclitaxel más gemcitabina.



- Adicionalmente, en la actualidad el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con otras alternativas en el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico en pacientes que no han utilizado tratamiento sistémico previo.

Dichas alternativas tienen el mismo o mayor nivel de evidencia y fuerza de recomendación según las GPC internacionales revisadas.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico, en pacientes que no han recibido tratamiento sistémico previo.







II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de eficacia y seguridad del uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico, sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Eric Hugo Cotacallapa Pino, médico oncólogo, a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital III Daniel Alcides Carrión.

Así, la Red Asistencial Tacna siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina según la siguiente pregunta PICO:



P	¿Es la combinación de gemcitabina más nab-paclitaxel superior a gemcitabina sola en la sobrevida global y libre de progresión de enfermedad en pacientes portadores de adenocarcinoma de páncreas metastásico, mayores de 18 años y con bien estado de desempeño ECOG 0-1?
I	Nab-paclitaxel 125mg/m ² EV semana x 3 semanas en ciclos de 4 semanas asociado a gemcitabina 1000 mg/m ² de superficie corporal EV semanal por 7 semanas consecutivas y luego x 3 semanas en ciclos de 4 semanas
C	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV semana x 7 semanas y luego 3 semanas de ciclos de 4 semanas
O	Sobrevida global de 8.5 vs 6.7 meses a favor de la combinación (HR: 0.72, p<0.001). Sobrevida libre de progresión 5.5 vs 3.3 meses a favor de la combinación (HR: 0.69, p<0.001). Tasa de respuesta 23 vs 7% a favor de la combinación (p<0.001). Toxicidad similar manejable y reversible (neutropenia y neuropatía).

Luego de la reunión técnica realizada con los médicos oncólogos listados dentro del equipo redactor del presente documento: la Dra. Patricia Pimentel, el Dr. Manuel Leiva, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de

sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:

P	Paciente adulto con adenocarcinoma de páncreas metastásico, sin tratamiento sistémico previo
I	Nab-paclitaxel más gemcitabina
C	Gemcitabina sola
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos Adversos

B. ASPECTOS GENERALES

En el 2012, a nivel mundial, se estimó que la prevalencia en los últimos 5 años del cáncer de páncreas fue del 4.1%(1), representado el 2.4% de todos los nuevos casos de cáncer (sin incluir neoplasia maligna de piel de tipo no melanoma) registrados en ese mismo año (2). En estados Unidos, en el 2013, se estimó que alrededor de 49,620 personas presentaban este tipo de cáncer (3). Asimismo, este fue responsable del 7% de todas las muertes por cáncer, posicionándolo como la cuarta causa de muerte por cáncer entre hombres y mujeres en Estados unidos (4). Por otro lado, en Perú, en la publicación en relación al análisis de la situación del cáncer publicado en el 2013, se reportó que el número de casos de cáncer de páncreas registrados en el sistema nacional de vigilancia epidemiología entre los años 2006 y 2011 fue de 2043 casos, representando el 1.9% de todos los cánceres registrados durante ese periodo (5).

El páncreas presenta dos tipos de células principales, las exocrinas y las endocrinas. Dichas células forman distintos tipos de tumor, las cuales a su vez tienen distintos factores de riesgo, causas y síntomas. El cáncer de páncreas más común que se produce en las células exocrinas, es el adenocarcinoma. Así, alrededor del 95% de los canceres de células exocrinas son adenocarcinomas (6).

En pacientes con cáncer de páncreas metastásico se ha estimado una proporción de sobrevida a los cinco años del 2%(4). Asimismo, se ha reportado que en el adenocarcinoma de páncreas metastásico, la mediana de sobrevida es de tres a seis meses (7). Para estos pacientes, la gemcitabina como monoterapia ha sido considerada el tratamiento estándar de primera línea, la cual se encuentra dentro del petitorio farmacológico de EsSalud. Sin embargo, el cáncer de páncreas metastásico es bastante resistente a la quimioterapia. Más aún, alternativas de tratamiento combinado han probado poco o ningún beneficio en sobrevida global a comparación

de gemcitabina sola (8). Por lo tanto, surge la necesidad de evaluar otras alternativas de tratamiento que prueben un mayor beneficio en relación a gemcitabina sola.

Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico, en pacientes sin tratamiento sistémico previo y así poder valorar si la adición de nab-paclitaxel a gemcitabina supone un beneficio adicional al ya obtenido con gemcitabina sola.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Paclitaxel pertenece a los medicamentos antineoplásicos conocidos como taxanos. Los taxanos son medicamentos que detienen la división celular interfiriendo con los microtúbulos y evitando así el crecimiento celular (9). Por otro lado, los taxanos tienen una baja solubilidad en agua por lo que necesitan de un solvente sintético que permitan su estabilización y distribución en el cuerpo. Es por ello que paclitaxel se formula en combinación con aceite de castor polioxetilado (conocido por su nombre comercial como Cremophor). Sin embargo, este solvente sintético está asociado a eventos adversos serios, y a una disminución en la eficiencia de paclitaxel ya que parte del fármaco queda atrapado en forma de micelas dentro del plasma, disminuyendo así su actividad. Nab-paclitaxel surge a razón de la necesidad de desarrollar una formulación que no requiera del uso de un solvente sintético como el Cremophor. Por lo tanto, nab-paclitaxel es una formulación alternativa a la de paclitaxel, la cual se caracteriza por que el paclitaxel se encuentra en forma de nano partículas unidas a la albúmina (albumin-stabilized nanoparticle). La albúmina es un transportador de moléculas hidrofóbicas. La parte de la albúmina que se encuentra unida a las nano partículas del paclitaxel se une al receptor de superficie celular gp60, promoviendo la formación de vesículas que permiten que el fármaco sea transportado dentro de las células tumorales (10).

Nab-paclitaxel (Abraxane), fue aprobado por la FDA el 6 de setiembre del 2012 para su uso en el tratamiento de cáncer de páncreas avanzado (11). La dosis recomendada para su uso en adenocarcinoma de páncreas es de 125mg/m² intravenoso por 30-40 minutos en los días 1, 8 y 15 cada 28 días en conjunto con gemcitabina, el cual también es administrado los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días luego de la administración de nab-paclitaxel(12). Asimismo, la EMA el 21 de noviembre del 2013 también aprueba el uso de nab-paclitaxel para la misma condición.

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene registrado nab-paclitaxel (Abraxane) en presentación de 100mg por vial, elaborado por ABRAXIS BIOSCIENCE LLC- Estados Unidos de Norte América, acondicionado por ADIUM PHARMA S.A.- Uruguay, bajo la licencia de CELGENE CORPORATION- Estados Unidos de Norte América. El registro sanitario es R.S.:EE01892 con fecha de



vencimiento 18 de setiembre del 2020. A la fecha este medicamento no se encuentra registrado en el sistema informático SAP R/3-EsSalud. En el observatorio de productos farmacéuticos de DIGEMID solo se registra el precio de nab-paclitaxel como Abraxane 100mg en polvo para suspensión. Así, en el sector privado, actualizado a setiembre del 2016, el precio unitario está dentro de un rango de 3,535.00 a 3,888.50 soles (13). Según la dosis de tratamiento utilizada en el ensayo MPACT publicado por Van Hoff et al, 2013, (dosis aprobada por FDA y EMA), se menciona el uso de 125mg /m² más 1000mg/m² en los días 1, 8, 15, 29, 36 y 43 para el primer ciclo de tratamiento, seguido de la misma dosis, pero en los días 1, 8 y 15 cada cuatro semanas. Así, sin contar el costo de gemcitabina, el incremento que supondría el uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina para el primer ciclo de tratamiento (i.e., día 1, 8, 15, 29, 36 y 43), sería de un aproximado de 44,541.0 nuevos soles por paciente. Considerando la administración en un ciclo donde se administre 3 veces la dosis (i.e., días 1, 8, y 15) como se menciona en el inserto publicado por la FDA y en los siguientes ciclos del ensayo MPACT, el valor sería de alrededor de 22,270.5 nuevos soles. Esta aproximación se ha calculado tomando en cuenta que por paciente se tendrían que utilizar dos viales de 100mg cada uno.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico, en pacientes sin tratamiento sistémico previo. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE) y National Library of Medicine (Pubmed-Medline). Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica dentro de América y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The American Society of Clinical Oncology (ASCO) y The European Society of Medical Oncology (ESMO). Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible, la cual consideró la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad priorizados previamente. Así, los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Se incluyeron términos Mesh¹, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- Cáncer de páncreas:
 - adenocarcinoma of the pancreas
 - pancreatic cancer
 - pancreas
 - pancreatic

¹ Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano “encabezados de temas médicos”) es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados

adenocarcinoma

cancer

Pancreatic Neoplasms(Mesh)

- Nab-paclitaxel:

nab-paclitaxel

abraxane

Albumin-Bound Paclitaxel(Mesh)

- Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):

clinical trial (como tipo de publicación/filtro)

systematic review (como tipo de publicación/filtro)

meta-analysis (como tipo de publicación/filtro)



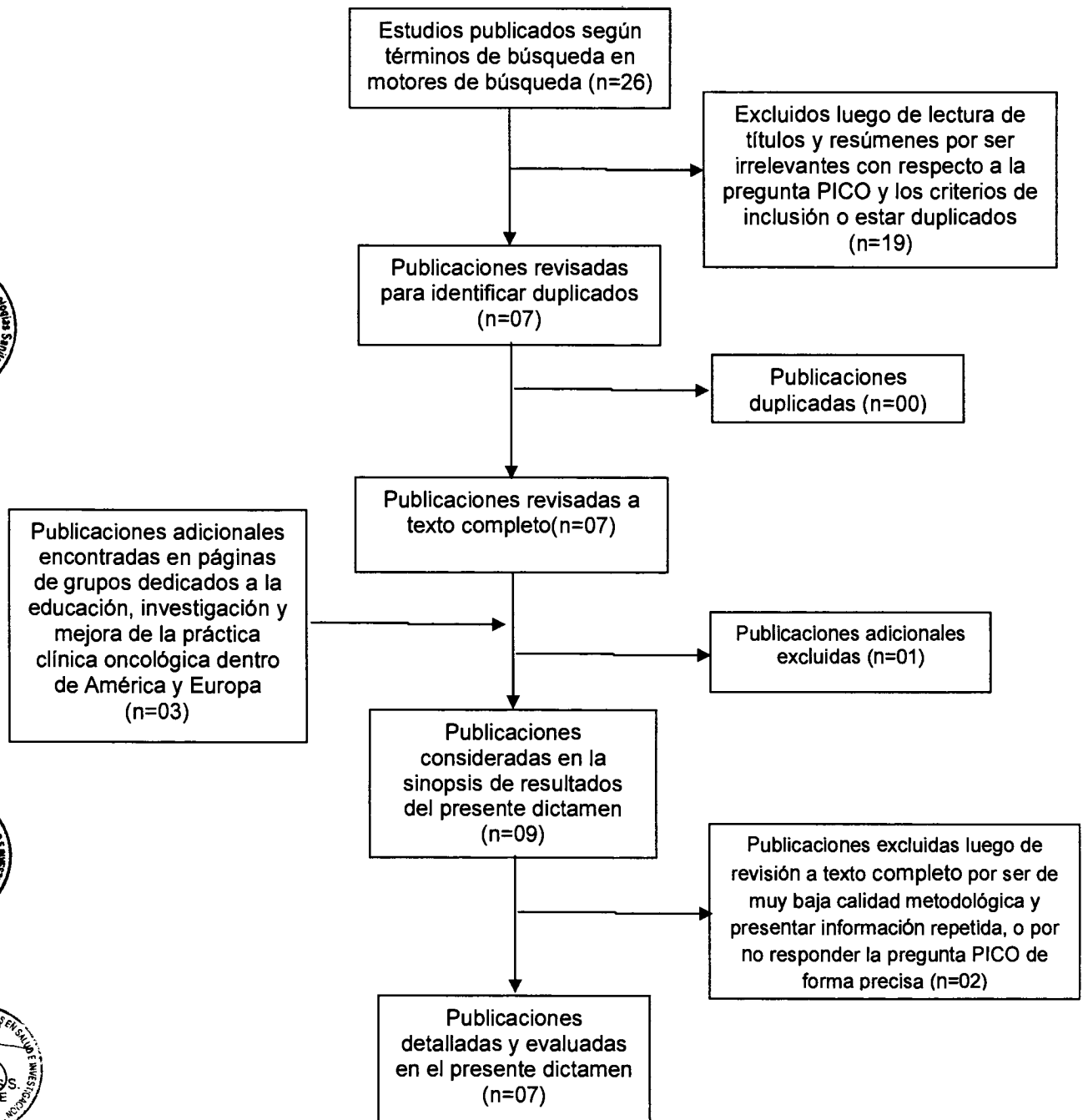
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso de encontrar RS, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de dichas RS, para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS. Por último, con respecto a las GPC se priorizaron aquellas que su metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y/o mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones, para así poder valorar la calidad de la evidencia.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta octubre 2016 para el sustento del uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico, en pacientes que no han recibido tratamiento sistémico previo. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

Guías Clínicas:

Se seleccionaron tres guías de práctica clínica que incluyen recomendaciones sobre cáncer de páncreas metastásico.

Evidencia incluida en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Pancreatic Adenocarcinoma”, actualizada 2016
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) – “Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline”, 2016
- European Society For Medical Oncology (ESMO)- “Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, 2015

Evaluación de tecnologías Sanitarias:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)- Technology appraisal guidance TA360 -*“Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for previously untreated metastatic pancreatic cancer”*, 2015
- The Scottish Medicines Consortium (SMC)- *SMC advice² –“Paclitaxel albumin in combination with gemcitabine for the first-line treatment of adult patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas”*, 2015 (re-evaluación)

² Es un documento donde se realiza una evaluación acerca del uso de un producto para una condición específica y a partir de dicha evaluación se genera una recomendación hacia el panel del servicio nacional de salud de Escocia (NHS Scotland) y al comité terapéutico y de drogas (ADTC, por sus siglas en inglés) sobre el uso de ese fármaco dentro de Escocia

Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis:

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Chan et al., 2014 – “A Bayesian Meta-Analysis of Multiple Treatment Comparisons of Systemic Regimens for Advanced Pancreatic Cancer”(14)

El objetivo principal de este network meta-análisis fue determinar el tratamiento más efectivo para cáncer de páncreas avanzando. Dentro de todos los tratamientos evaluados en dicho meta-análisis, se tomó en cuenta nab-paclitaxel más gemcitabina. Se observó que la única evidencia incluida en relación al tratamiento de interés (i.e., nab-paclitaxel más gemcitabina) fue el ensayo publicado por Von Hoff et al., 2013, el cual se detalla y discute más adelante en el presente dictamen.

- Gresham et al., 2014 – “Chemotherapy regimens for advanced pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis”(15)

El objetivo de este network meta-análisis fue evaluar la seguridad y eficacia de los distintos regímenes de quimioterapia para el tratamiento de cáncer de páncreas avanzando. En este meta-análisis también se consideró nab-paclitaxel más gemcitabina incluyendo la misma publicación de Von Hoff et al., 2013, la cual se detalla y discute más adelante en el presente dictamen.

Ensayos clínicos:

Según la búsqueda realizada en los artículos publicados y en la base de registro de ensayos clínicos *clinicaltrial.gov*, a la fecha existe un ensayo de fase III (MPACT o CA046), donde se evaluó el uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico, en pacientes que no han recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica, del cual, en el presente dictamen preliminar se incluyen las siguientes publicaciones:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Goldstein et al., 2015- “nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial”
- Von Hoff et al., 2013- “Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine”



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Pancreatic Adenocarcinoma”, actualizada 2016(16).

En el tratamiento de adenocarcinoma pancreático con enfermedad metastásica, las recomendaciones se dividen según el estado de desempeño del paciente, en el caso de presentar ictericia y estar utilizando una prótesis metálica autoexpandible -SEMS por sus siglas en inglés- (en el caso en que no se haya realizado un bypass biliar). Así, de presentarse un pobre desempeño, se recomienda el uso de gemcitabina (con categoría 1 de recomendación) o mejor terapia de soporte más tratamiento paliativo. Por otro lado, en el caso en que el desempeño sea bueno (i.e., ECOG 0-1), se recomienda como terapias de preferencia el uso de FOLFIRINOX (i.e., leucovorina/ácido folínico, fluorouracilo, irinotecán, y oxaliplatino), o gemcitabina más nab-paclitaxel (ambos con categoría 1 de recomendación). Dentro de otras terapias, con el mismo nivel de recomendación (i.e., categoría 1), se incluye gemcitabina como monoterapia o gemcitabina más erlotinib. Las recomendaciones de categoría 1 se basan en evidencia de alta calidad y además presenta un consenso uniforme por parte del panel de NCCN de que la intervención es la apropiada. Es necesario notar que, los medicamentos del esquema FOLFIRINOX, y gemcitabina se encuentran actualmente dentro del petitorio farmacológico de EsSalud. Dentro de la evidencia considerada en relación al uso de nab-paclitaxel más gemcitabina en esta GPC se incluyen las dos publicaciones del ensayo MPACT consideradas dentro del presente dictamen, las cuales son detalladas y discutidas más adelante.

En esta GPC no se describe su elaboración de manera detallada, por lo tanto, no se puede evaluar su rigurosidad metodológica. Sin embargo, de manera general se describe que la evidencia considerada proviene de una búsqueda realizada con el motor de búsquedas de PubMed, la cual es seleccionada por el panel revisor de la NCCN. Las versiones actualizadas de estas GPC incluyen artículos adicionales según se consideren apropiados, y su incorporación y aporte es discutido en la sección de discusión de cada GPC. De no encontrarse evidencia de alta calidad, las recomendaciones se basan en la evidencia disponible y la respectiva opinión de expertos del panel de NCCN..

American Society of Clinical Oncology (ASCO) – “Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline”, 2016(17).

Dentro de las terapias recomendadas como tratamientos de primera línea, se menciona el uso del esquema FOLFIRINOX para “pacientes con ECOG 0-1, un perfil de comorbilidad favorable, donde el paciente este de acuerdo con un tratamiento de quimioterapia agresivo, y cuenta con servicios de manejo de bomba de infusión”. Esta recomendación se basa en evidencia donde el beneficio supera al riesgo, con una calidad de evidencia intermedia y una fuerza de recomendación fuerte. Asimismo, esta GPC también recomienda el uso de gemcitabina más nab-paclitaxel en pacientes con “ECOG 0-1 con un perfil de comorbilidad relativamente favorable, en donde el paciente este de acuerdo con una terapia más agresiva”. Esta recomendación se basa en evidencia donde el beneficio supera al riesgo, la calidad de la evidencia es intermedia y la fuerza de la recomendación es fuerte. Por último, gemcitabina como monoterapia es recomendada para pacientes con “ECOG 0-2 o un perfil de comorbilidad que no permita el uso de terapias más agresivas”, pudiéndose utilizar en combinación con erlotinib o capecitabina a este régimen. Esta recomendación se basa en evidencia en donde el beneficio supera al riesgo, con una calidad de evidencia intermedia y una fuerza de recomendación moderada. Tanto FOLFIRINOX como nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina son alternativas de tratamiento recomendadas para pacientes con estados de desempeño (ECOG 0-1) y perfiles de comorbilidad favorables. Ambos tratamientos tienen un nivel de evidencia intermedio y son fuertemente recomendados. Por otro lado, el uso de gemcitabina como monoterapia o en combinación con erlotinib o capecitabina, son recomendados para pacientes con un estado de desempeño (ECOG 0-2) y perfiles de comorbilidad no tan favorables. Esta recomendación también tiene un nivel de evidencia intermedio pero la fuerza de la recomendación de su uso, a diferencia de FOLFIRINOX y nab-paclitaxel más gemcitabina, es moderada. Es necesario notar, como se menciona en la GPC descrita previamente, que los medicamentos del esquema FOLFIRINOX, gemcitabina, y capecitabina se encuentran actualmente dentro del petitorio farmacológico de EsSalud. Finalmente, la evidencia en relación al uso de nab-paclitaxel más gemcitabina se basan en dos publicaciones de un mismo ensayo clínico de fase III (MPACT), el cual es detallado y discutido a mayor detalle más adelante en el presente dictamen.

En relación a la calidad de las guías realizadas por ASCO, se menciona una revisión interna realizada a través del comité de guías de práctica clínica de ASCO y una revisión externa por pares, al ser publicado en el Journal of Clinical Oncology. Adicionalmente, se reporta la evaluación de riesgo de sesgo de los ensayos incluidos dentro de la evidencia utilizada para las recomendaciones; así como los criterios para elegir el tipo de recomendación, su fuerza y la calidad de la evidencia. Por último, se menciona que se utilizó la metodología GLIDES con la finalidad de que las recomendaciones se pueden desarrollar sistemáticamente claras, transparentes y fáciles de implementar, basándose en la evidencia y en la evaluación de su calidad



European Society For Medical Oncology (ESMO) - "Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", 2015(18).

En relación al tratamiento de cáncer de páncreas metastásico se hace una división entre los cuidados paliativos y de soporte, y el tratamiento oncológico. Dentro de las alternativas de tratamiento oncológico se recomienda el uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina como tratamiento con mejor posibilidad de respuesta para pacientes con ECOG 2 por una elevada carga tumoral. Esta evidencia esta gradada como IIB, lo cual quiere decir que la evidencia proviene de "un ensayo clínico aleatorizado pero pequeño, o de un ensayo clínico aleatorizado grande, pero con sospecha de sesgo, o en un meta-análisis de dichos ensayos, o de ensayos que presentan heterogeneidad". La recomendación es "moderada a fuerte en relación a la eficacia, pero limitada con respecto al beneficio clínico, y por lo tanto es generalmente recomendando". Por otro lado, para pacientes con ECOG 2 y/o bilirrubina con niveles por encima de 1.5 x ULN se recomienda considerar el uso de gemcitabina en monoterapia. Esta evidencia esta gradada como IA, esto quiere decir que la evidencia se basa "en al menos un ensayo clínico aleatorizado grande y controlado de buena calidad metodológica (es decir con un riesgo de sesgo bajo), o en un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados bien realizados y no heterogéneos. La recomendación es fuerte en relación a la eficacia con un demostrado beneficio clínico, y por lo tanto es fuertemente recomendando". Por último, en pacientes con ECOG 0-1 y niveles de bilirrubina por debajo de 1.5XULN se recomienda considerar el régimen de quimioterapia con FOLFIRINOX o nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina. La evidencia de esta última recomendación también esta gradada como IA. Como se menciona previamente en las GPCs descritas previamente, es necesario notar que los medicamentos del esquema FOLFIRINOX y gemcitabina se encuentran actualmente dentro del petitorio farmacológico de EsSalud. La recomendación en relación al uso de gemcitabina más nab-paclitaxel también se basa en los resultados del ensayo publicado por Von Hoff et al., 2013 en relación al ensayo MPACT, el cual se detalla y discute más adelante en el presente dictamen.

Esta GPC sigue de manera general el lineamiento de los estándares operacionales de desarrollo de guías de práctica clínica de ESMO. En la cual se incluye evidencia seleccionada por un conjunto de expertos, donde la calidad y fuerza de las recomendaciones se basan en el sistema de gradación de la sociedad de enfermedades infecciosas del sistema de salud pública de Estados Unidos de América. No se detalla la metodología específica de realización de esta GPC en particular. Asimismo, tampoco se describe los métodos usados para evaluar el riesgo de sesgo, ni se incluye una tabla de evidencia la cual permita evaluar la calidad de los estudios incluidos. Por lo tanto, no es posible valorar la rigurosidad metodológica específica para esta guía.



ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Technology appraisal guidance TA360 -“*Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for previously untreated metastatic pancreatic cancer*”, 2015(19).

Esta evaluación de tecnología sanitaria concluye que el uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina no está recomendando para el tratamiento de cáncer de páncreas en pacientes adultos sin tratamiento previo para enfermedad metastásica. La evidencia incluida en relación a eficacia y seguridad del uso de nab-paclitaxel más gemcitabina en comparación a gemcitabina (comparador de interés de la presente pregunta PICO) se basa en el ensayo MPACT o CA046 el cual se detalla en la sección de ensayos clínicos del presente documento. En relación a los resultados obtenidos en dicho ensayo NICE concluye que, si bien existe una diferencia estadísticamente significativa, beneficiando el grupo de nab-paclitaxel más gemcitabina, en relación a tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión, y sobrevida global, también existe un aumento en las tasas de eventos adversos serios de grado 3 o más, dentro de los cuales se incluye neuropatía periférica, neutropenia y fatiga. Adicionalmente, NICE observa que en dicho ensayo no se evalúan desenlaces referentes a calidad de vida. Por lo tanto, no se tiene claro la aceptación por parte de los pacientes en relación a los eventos adversos asociados al tratamiento de nab-paclitaxel más gemcitabina. Es de notar que NICE decidió evaluar a la población por intención a tratar y no considerar los análisis por subgrupo en relación al estado de desempeño. En relación a la evaluación de costo-efectividad, luego de considerar los métodos de tiempo a evento propuestos por la compañía desarrollada del fármaco y los propuestos por el grupo evaluador de evidencias, NICE consideró que el ICER más probable por QALY ganado en relación a nab-paclitaxel más gemcitabina en comparación a gemcitabina sola estaba dentro de un rango de 72,500 a 78,500 libras esterlinas. Se evaluó si nab-paclitaxel más gemcitabina cumplían el criterio de tratamiento para *end-of-life*, concluyendo que este medicamento solo cumplía el criterio en personas que no eran tributarias a tratamiento con FOLFIRINOX o gemcitabina más capecitabina ya que la ganancia en sobrevida global del tratamiento con nab-paclitaxel más gemcitabina no era mayor o era muy similar a dichos tratamientos. Por lo tanto, el criterio de *end-of-life* para nab-paclitaxel más gemcitabina solo se cumplía en comparación a gemcitabina sola. Los criterios de *end-of-life* utilizados por NICE incluyen 1) que el tratamiento sea indicado para pacientes con una esperanza de vida no mayor a 24 meses, 2) que el tratamiento (en este caso nab-paclitaxel más gemcitabina) ofrezca una ganancia de por lo menos tres meses de vida en comparación al tratamiento actualmente utilizado (en este caso solo se consideró gemcitabina sola) y 3) que el tratamiento (nab-paclitaxel más gemcitabina) sea indicado para un número pequeño de pacientes (normalmente que no exceda el total cumulativo de 7000 para todas las indicaciones en las que dicho tratamiento tiene licencia dentro de Inglaterra). Así, en el caso de nab-paclitaxel más



gemcitabina se cumple el criterio 1 y 3 mencionados previamente, en relación al criterio 2, comparándolo con gemcitabina sola, si bien no se llega a los tres meses de ganancia en sobrevida global (i.e., una media de 2.45 meses y una mediana de 2.1 meses), debido al pobre pronóstico del cáncer de páncreas metastásico, NICE considera que la ganancia es significativa. Así, por haber sido considerado bajo el criterio de *end-of-life* NICE considero darle un mayor peso a los QALY ganados. A pesar de ello, debido a que el ICER estimado se encontraba en el rango de 72,500 a 78,500 libras esterlinas se decidió que el peso adicional necesario asignado a los QALY para que nab-paclitaxel más gemcitabina se considere un tratamiento costo-efectivo en comparación a gemcitabina sola sería demasiado grande. Por lo tanto, NICE concluye que nab-paclitaxel más gemcitabina, en comparación a gemcitabina sola, no es un tratamiento que suponga un uso costo-efectivo de los recursos del servicio nacional de salud.



The Scottish Medicines Consortium (SMC)- SMC advice – “Paclitaxel albumin in combination with gemcitabine for the first-line treatment of adult patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas”, 2015 (re-evaluación)(20)



En el 2014, SMC publicó un *SMC advice* donde se decidió no recomendar el uso de nab-paclitaxel más gemcitabina como tratamiento de primera línea en adultos con adenocarcinoma pancreático metastásico, dentro del servicio nacional de salud de Escocia. Esta decisión se debió a que, a pesar de haberse obtenido una ganancia en la sobrevida global del uso de nab-paclitaxel en comparación a gemcitabina sola, ésta fue pequeña, lo que hizo que la relación entre el costo y el beneficio no fuera considerada aceptable. Sin embargo, se realiza una segunda evaluación en el 2015 a pedido de la empresa desarrolladora del fármaco, en la cual la evaluación del tratamiento se hace bajo el proceso de *end-of-life/orphan medicine*. La evidencia utilizada en relación a la eficacia y a seguridad fue la misma que la utilizada en la evaluación previa y la misma utilizada por NICE, el ensayo MPACT o CA046.



Adicionalmente, en esta evaluación, a diferencia de la evaluación previa realizada por SMC, ya se contaban con los resultados finales de sobrevida global, donde se encontró una mediana de sobrevida global de 2.1 meses a diferencia de la sobrevida global encontrada previamente de 1.8 meses. Cabe mencionar que NICE también considera los resultados finales de la sobrevida global (diferencia de 2.1 meses) en su evaluación. Cuando se realiza una evaluación bajo la modalidad de *end-of-life*, cuyos criterios difieren a los de NICE, siendo bastante más laxos (i.e., medicina usada para tratar condiciones en un estado que usualmente llevaría a la muerte dentro de los tres años siguientes con el uso del tratamiento actualmente disponible o medicina para condiciones que afecta a menos de 2500 personas en una población de cinco millones) se toma consideración de PACE (i.e., *Patient and Clinician Engagement*), la



cual consiste en una nueva etapa del proceso de evaluación realizada por SMC desde Mayo del 2014, que tiene como acción principal una reunión con representantes de los pacientes y de los clínicos para así poder obtener información que permita discutir los beneficios y el impacto que tendría el fármaco en los pacientes, permitiendo así que el paciente y los clínicos tengan una contribución más importante en la decisión final del SMC *advice*. Dentro de las observaciones realizadas por PACE, los participantes consideraron que nab-paclitaxel más gemcitabina supondría una ganancia en sobrevida global a comparación de gemcitabina sola y además consideraron que éste mejora la tolerabilidad en comparación a FOLFIRINOX. Es necesario tener presente que las consideraciones de los clínicos y los pacientes reflejan su percepción del medicamento en relación a factores que afectan la calidad de vida, como manejo del dolor y síntomas, administración del medicamento, etc. Por último, SMC, a diferencia de NICE, en un primero momento decide considerar tanto los resultados del análisis de subgrupo según desempeño en pacientes con Karnofsky de 70 a 80 y los y los de la población por intención a tratar; sin embargo, finalmente decide basar su decisión solo en relación a lo resultado obtenidos en la población por intención a tratar.

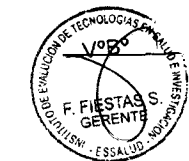


iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico MPACT (CA046) clinicaltrials.gov ID: NCT00844649

Se presentarán los resultados de dos publicaciones en relación a este ensayo Goldstein et al., 2015 y Van Hoff et al., 2013. Es de notar que los autores de ambas publicaciones reciben honorarios por parte de la empresa desarrolladora del fármaco.

Ensayo clínico de fase III multicéntrico e internacional, que fue aleatorizado, controlado, y de etiqueta abierta. Se estratificó por ECOG, presencia o ausencia de metástasis en el hígado y región geográfica. Se incluyeron pacientes de 18 a más años de edad con un estado de desempeño Karnofsky de por lo menos 70. Los pacientes incluidos no habían recibido quimioterapia para enfermedad metastásica y tenían que tener adenocarcinoma del páncreas confirmado y medible por RECIST V0.1, con enfermedad metastásica diagnosticado dentro de los seis meses previos al inicio del estudio. Adicionalmente, los pacientes podían haber recibido tratamiento con fluorouracilo o gemcitabina como radio sensibilizador para tratamiento adyuvante, siempre y cuando dicho tratamiento hubiera sido recibido por lo menos seis meses antes del inicio del estudio. Además, los pacientes tenían que presentar función hematológica, hepática y renal según estándares de los exámenes realizados en el laboratorio central. Por último, se excluyeron a todos los pacientes que recibieron gemcitabina u otro esquema quimioterapéutico como tratamiento adyuvante, así como pacientes con neoplasias de las células de los islotes del páncreas. También, se excluyeron a pacientes cuya enfermedad fuera localmente avanzada.



Se aleatorizó a un total de 861 pacientes, a una razón de 1:1 a recibir nab-paclitaxel 125mg por m² más gemcitabina de 1000mg por m² en los días 1, 8, 15, 29, 36 y 43 o para recibir gemcitabina sola 1000mg por m² semanalmente de siete a ocho semanas. En los demás ciclos todos los pacientes recibieron tratamiento en los días 1, 8 y 15 cada cuatro semanas. Se estratificó por estado de desempeño (ECOG), presencia de metástasis en el hígado y región geográfica. Los análisis se realizaron por intención a tratar y se planeó un análisis interino una vez alcanzado los 200 pacientes seguidos en por lo menos un periodo de seis meses. De los 861 pacientes aleatorizados, solo 823 recibieron alguno de los dos tratamientos.

Este ensayo tuvo planeado un análisis interino de eficacia con la finalidad de evaluar la relevancia del ensayo. Esto permite detener el ensayo clínico si es que los resultados interinos obtenidos sugieren que no se alcanzara los objetivos planteados. Debido a lo mencionado previamente, se tomó en cuenta una función del gasto del alfa con la finalidad de mantener el error de tipo I en 0.05. Por lo tanto, esta función asigna un alfa de 0.001 para el análisis interino y un alfa de 0.049 para el análisis final. Los análisis se realizaron en la población por intención a tratar.

Por último, es necesario tomar en consideración que tanto la recolección de los datos obtenidos en este ensayo, como su respectivo análisis estadístico, fueron realizados por profesionales contratados por la empresa desarrolladora del fármaco. En la evaluación realizada por SMC se menciona que hubo una revisión independiente radiológica y estadística. Sin embargo, en lo descrito en los dos artículos revisados, si bien se menciona que se realizó una revisión radiológica independiente, no se menciona que el análisis estadístico también haya sido independiente o cegado para el analista. Por lo tanto, si bien con la revisión radiológica independiente se pudo haber logrado disminuir el riesgo de sesgo, con respecto a desenlaces como progresión de enfermedad y tasas de respuesta, resultado de la naturaleza abierta del ensayo (i.e., donde tanto el investigador, como el analista de datos y los pacientes tienen conocimiento del grupo de tratamiento); podría aún existir un elevado riesgo de sesgo en relación al proceso de análisis de datos, el seguimiento de los pacientes por parte de los investigadores y la recolección de desenlaces más subjetivos como los eventos adversos. Adicionalmente, según el flujograma de seguimiento de los pacientes, se menciona que el 6% de los pacientes asignados al grupo de nab-paclitaxel más gemcitabina y 4% de los pacientes del grupo de gemcitabina solo, discontinuaron tratamiento por decisión del investigador. Asimismo, el 7% de los pacientes del grupo de nab-paclitaxel más gemcitabina (Nab-P+G de aquí en adelante) y el 10% de los pacientes del grupo de gemcitabina sola, discontinuaron tratamiento por decisión propia. Debido a que el ensayo clínico es de etiqueta abierta, las razones para discontinuar tratamiento que recaen en la decisión de los investigadores y pacientes son de especial cautela, ya que éstas pueden ser dependientes al conocimiento del tratamiento asignado y por lo tanto tener un alto riesgo de sesgo.



Goldstein et al., 2015- nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial(21)

Sobrevida global

El análisis se realizó en la población por intención a tratar. La mediana de seguimiento fue de 13.9 meses con 774 eventos, lo que correspondió al 90% del total de pacientes (a diferencia de los resultados presentados en Von Hoff et al., 2013 en el cual el número de eventos corresponde al 80% del total de pacientes), con 380 para el brazo de Nab-P+G y 394 para el brazo de gemcitabina sola. La mediana de sobrevida para el brazo de Nab-P+G fue de 8.7 meses (IC95% 7.89-9.69) y la mediada de sobrevida del brazo de gemcitabina sola fue de 6.6 meses (IC95% 6.01-7.20) Se menciona que hubo una diferencia estadísticamente significativa pero no se presenta el valor p. El riesgo instantáneo de muerte fue de 0.72 (IC95% 0.62-0.83; $p < 0.001$).

Calidad de vida

No se reportó evaluación de calidad de vida

Eventos adversos

Se detallan en la publicación de Von Hoff et al., 2013, la cual se encuentra descrita a más adelante. Sin embargo, cabe mencionar que, según el flujograma de seguimiento de los pacientes presentado en la publicación de Goldstein et al., 2015, se observa que el 22% del grupo de Nab-P+G discontinuó tratamiento por toxicidad inaceptable considerada asociada al tratamiento, mientras que en el grupo de gemcitabina solo el 8% discontinuó tratamiento por esta misma causa.

Von Hoff et al., 2013-Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine(22)

Sobrevida global y sobrevida libre de progresión

El análisis se realizó por intención a tratar con un total de 431 pacientes en el brazo de Nab-P+G y de 430 en el brazo de gemcitabina sola. En relación a la sobrevida global, se evaluaron un total de 692 eventos (80% del total de pacientes), 333 del grupo de Nab-P+G y 359 del grupo de gemcitabina sola. No se menciona la mediana de seguimiento; sin embargo, se mencionan tasas de sobrevida a los 6, 12, 18 y 24 meses. Por otro lado, la mediana se sobrevida para el brazo de Nab-P+G fue de 8.5 meses (IC95% 7.89-9.53) y para el brazo de gemcitabina sola fue de 6.7 meses (IC95% 6.01-7.23) el riesgo instantáneo fue de 0.72 (IC95% 0.62-0.83; $p < 0.001$). En relación a la sobrevida libre de progresión, esta fue evaluada por un comité de revisión independiente, encontrado una mediana para el brazo de Nab-P+G fue de 5.5 meses

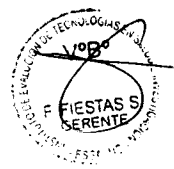
(IC95% 4.5-5.9) y para el brazo de gemcitabina fue de 3.7 meses (IC95% 3.6-4.9), con un riesgo relativo de 0.69 (IC95%0.58-0.82; $p<0.001$)

Calidad de vida

No se reportó evaluación de calidad de vida

Eventos adversos

Los eventos adversos solo se presentan de forma descriptiva, no analítica. Por lo tanto, no se reportan si hay diferencias estadísticamente significativas. En relación a eventos adversos que ocasionaron muerte, estos fueron iguales para ambos grupos 18 pacientes en cada grupo (4%) murieron a causa de algún evento adverso. En relación a los eventos adversos no hematológicos, los eventos adversos más frecuentes en el grupo de Nab-P+G fueron fatiga (54%), alopecia (50%) y náuseas (49%). Con respecto a los eventos adversos no hematológicos de grado 3 o más que ocurrieron en más del 5% de los pacientes, se observó fatiga (17% para el grupo de Nab-P+G vs 7% en el grupo de gemcitabina), neuropatía periférica (17% para el grupo de Nab-P+G vs 1% para el grupo de gemcitabina), y diarrea (6% para el grupo de Nab-P+G vs 1% para el grupo de gemcitabina). Por otro lado, en relación a los eventos adversos hematológicos de grado 3 o más se observó que una mayor proporción para el grupo de Nab-P+G en comparación con el grupo de gemcitabina solo (e.g., 38% vs 27% en neutropenia y 31% vs 16% en leucopenia, respectivamente). Por último, la proporción de pacientes con eventos adversos serios fue de 50% en el brazo de Nab-P+G y de 43% en el brazo de gemcitabina sola.

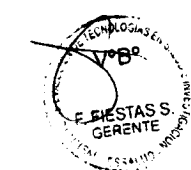


V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta octubre 2016 en relación al uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico, en pacientes sin tratamiento sistémico previo. Así, se identificaron tres guías de práctica clínica realizadas por NCCN (2016), ASCO (2016), y ESMO (2015), dos evaluaciones de tecnología sanitaria realizada por NICE (2015) y SMC advice (2015) y un ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado (ensayo MPACT o CA046), de cual se presentan dos publicaciones Von Hoff et al., 2013 y Goldstein et al., 2015. En esta última publicación se reportan los resultados finales de la sobrevida global. Toda la evidencia utilizada para las recomendaciones de las tres GPC identificadas y de las ETS recaen en los resultados del ensayo clínico MPACT.

Así, en las tres GPC revisadas se observó que de forma homogénea todas recomiendan el uso de nab-paclitaxel más gemcitabina como una alternativa de tratamiento en pacientes con cáncer de páncreas metastásico sin tratamiento sistémico previo. De la misma manera, dichas GPC también recomiendan de manera homogénea el uso de FOLFIRINOX o gemcitabina como monoterapia, alternativas que se encuentran dentro del petitorio farmacológico de EsSalud. Asimismo, tanto nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina como FOLFIRINOX presentan el mismo nivel de evidencia y fuerza de recomendación. Ambos tratamientos recomendados para pacientes con ECOG 0-1 y buen perfil de comorbilidades, con excepción de la GPC de ESMO, donde nab-paclitaxel más gemcitabina es recomendado para pacientes con ECOG 0-2 por elevada carga tumoral, mientras que FOLFIRINOX es recomendó para pacientes con ECOG 0-1. Sin embargo, en esta GPC de ESMO el uso de FOLFIRINOX tiene una fuerza de recomendación mayor que el uso de nab-paclitaxel más gemcitabina. Por último, con respecto a la evidencia utilizada detrás de las recomendaciones realizadas en las tres GPC incluidas en el presente dictamen, en todos los casos esta recae en los resultados del ensayo MPACT. Con la única salvedad que la guía realizada por ASCO a pesar de haber sido publicada posterior a la guía de ESMO, dentro de las referencias bibliográficas citadas, no incluye dentro de sus referencias bibliográfica la publicación de Goldstein et al., 2015 (la cual toma en cuenta los resultados finales de sobrevida global), mientras que la guías de ESMO y NCCN sí lo hacen.

En relación a las evaluaciones de tecnologías realizadas, observamos que NICE decide no recomendar el uso de nab-paclitaxel más gemcitabina; mientras que SMC, a pesar de un primer momento haber decidido por no recomendar su uso (2014), luego de un pedido de re-evaluación por parte de la empresa desarrolladora del fármaco, en el 2015 concluye en recomendarlo. Es de notar que tanto en la evaluación de NICE como de SMC se toma en cuenta el criterio de tratamiento para *end-of-life*. SMC a diferencia de NICE no solo toma como caso base para el análisis de costo-efectividad la población por intención a tratar, sino también toma con caso base la población con estado de desempeño Karnofsky de 70 a 80. A pesar de que finalmente decide solo



basarse en los resultados de la población por intención a tratar, es necesario tener en cuenta que el ensayo fue diseñado para el total de la población a tratar y que la elección de la subpoblación de Karnofsky 70-80 se basa en que dentro de este grupo la mediana de supervivencia global fue mayor que en la población total (3.3 meses vs 1.8 meses, respectivamente). Sin embargo, debido a que el ensayo fue planeado para un tamaño muestral específico (i.e., el total de la población), al usar una subpoblación de la población total, la fuerza de evidencia disminuye y sus resultados deben ser tomados con cautela. Adicionalmente, la evaluación realizada bajo el criterio de *end-of-life/orphan medicine* de SMC a diferencia de NICE, incluye PACE brindándole un peso importante en su decisión. Dicho componente de la evaluación (i.e., PACE), incluye las opiniones de los clínicos y los pacientes quienes, bajo su criterio, consideran que nab-paclitaxel más gemcitabina supone una mejor opción que gemcitabina sola y una opción más tolerable que FOLFIRINOX. Es importante notar que las consideraciones de los clínicos y pacientes proporcionadas en PACE reflejan su percepción del medicamento en relación a factores que afectan a la calidad de vida, como manejo del dolor y síntomas, administración del medicamento, etc. Es decir que la información considerada en PACE se basa en opiniones, las cuales, al no ser sustentadas con evidencia científica, pueden ser bastante subjetivas y sujetas a sesgo. Si bien se menciona que todos los participantes de PACE deben llenar un documento donde declaran sus conflictos de interés, el proceso de selección de dichos participantes no encuentra descrito. Por último, no se mencionan descuentos confidenciales realizados por parte de la empresa desarrolladora del fármaco.

Por último, en relación al ensayo MPACT o CA046 el cual, como mencionamos previamente, es la evidencia central para todos los documentos identificados en el presente dictamen en relación al uso de nab-paclitaxel más gemcitabina, observamos que, si bien existe una diferencia estadísticamente significativa en relación al desenlace duro de supervivencia global, tanto en el análisis interino como en el final, esta diferencia es bastante modesta (menor a 3 meses) a la cual se le suma un incremento importante de eventos adversos de grado 3 a más, incluyendo una proporción importante de pacientes (22%) que discontinúan el tratamiento en el grupo de nab-paclitaxel más gemcitabina en comparación al grupo de gemcitabina sola (8%) a causa de toxicidad inaceptable. Adicionalmente, no se reporta calidad de vida de los pacientes, desenlace que, a pesar de tener la gran limitación de provenir de un ensayo abierto, hubiera sido de gran relevancia debido al considerable aumento de eventos adversos y a la proporción de discontinuidad del tratamiento en el grupo de Nab-P+G en relación a gemcitabina sola; lo que genera poca claridad en la relación de riesgo/beneficio del uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina. Por último, también es necesario considerar que los investigadores y estadístico (i.e., analista de datos) fueron contratados por la empresa desarrolladora del fármaco, lo cual es de importante relevancia en un ensayo de etiqueta abierta, donde todos los miembros del ensayo tienen conocimiento del grupo de tratamiento donde se encuentra el medicamento a ser evaluado, implicando un elevado riesgo de sesgo.

Adicionalmente, en la actualidad el petitorio de medicamentos de EsSalud cuenta con gemcitabina para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico sin tratamiento sistémico previo, el cual es uno del tratamiento de primera línea de elección, según lo recomendado en las GPC previamente descritas. Asimismo, dentro del petitorio farmacológico de EsSalud también se encuentran los medicamentos incluidos en el régimen quimioterapéutico de FOLFIRINOX, otra alternativa de tratamiento de primera línea también recomendada específicamente para pacientes con ECOG 0-1(en dos de la tres GPC), con igual o mayor nivel de evidencia e igual fuerza de recomendación según la gradación de las GPC internacionales revisadas e incluidas en el presente dictamen.

Por lo tanto, debido a que la relación de riesgo/beneficio no es clara, el alto costo del medicamento, y la opción de otras alternativas que también han probado ser eficaces para la misma condición (i.e., adenocarcinoma de páncreas metastásico, en pacientes que no han recibido terapia sistémica previa) incluidas actualmente en el petitorio farmacológico de EsSalud; a la fecha (octubre 2016), no se disponen de argumentos técnicos que justifiquen que nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina suponga un beneficio adicional en relación al tratamiento actualmente utilizado. Asimismo, según lo revisado en las GPC internacionales tampoco se ha encontrado que el uso de nab-paclitaxel más gemcitabina se recomiende de forma preferencial en relación a otras alternativas de tratamiento que también se encuentran dentro del petitorio farmacológico de EsSalud.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento se evaluó la evidencia científica publicada hasta octubre 2016 en relación al uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico en pacientes sin tratamiento sistémico previo
- El uso de gemcitabina como terapia de primera línea es considerado el tratamiento estándar para adenocarcinoma de páncreas metastásico, el cual se encuentra en la actualidad dentro del petitorio farmacológico de EsSalud. Sin embargo, este tipo de cáncer es muy agresivo con corta sobrevida y una elevada resistencia a los medicamentos. Por lo tanto, surge la necesidad de evaluar otras alternativas terapéuticas que prueben un mayor beneficio en relación a gemcitabina sola.
- Nab-paclitaxel es una formulación alternativa a la de paclitaxel convencional, la cual se caracteriza por que el paclitaxel se encuentra en forma de nano partículas unido a la albúmina. Esta unión permite que las partículas de paclitaxel ingresen dentro de las células tumorales sin necesidad de un solvente sintético, pudiendo mejorar así su eficiencia y seguridad.
- En la actualidad el ensayo de fase III MPACT, en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de nab-paclitaxel más gemcitabina, encontró que esta combinación tuvo un incremento modesto de la sobrevida global (menor a 3 meses) con respecto a la gemcitabina sola, pero acompañado de un incremento en la proporción de eventos adversos y discontinuación del tratamiento por toxicidad inaceptable. Debido a la baja ganancia en la sobrevida global, el incremento de los eventos adversos y a que no se reporta desenlaces en la calidad de vida, no se tiene claridad en la relación riesgo/beneficio del uso de nab-paclitaxel más gemcitabina.
- Adicionalmente, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud existen otras alternativas de tratamiento como gemcitabina sola, FOLFIRINOX y capecitabina que también resultan ser opciones de tratamiento consideradas en las GPC internacionales, con igual o mayor nivel y fuerza de recomendación.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico, en pacientes que no han recibido tratamiento sistémico previo.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda utilizar la alternativa de gemcitabina como monoterapia u otros regímenes de quimioterapia, que contengan FOLFIRINOX o capecitabina, las cuales se encuentran incluidos dentro del petitorio farmacológico de EsSalud y a su vez son recomendados como alternativas de tratamiento en las guías de práctica clínica internacionales.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cited 2016 Apr 8]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
3. Cancer of the Pancreas - SEER Stat Fact Sheets [Internet]. [cited 2016 Aug 11]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
4. Cancer Facts & Figures 2013 [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug 11]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>
5. Dirección General de Epidemiología (DGE)- Ministerio de salud (MINSA). Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013 [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug 5]. Available from: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
6. What is pancreatic cancer? [Internet]. [cited 2016 Aug 10]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/pancreaticcancer/detailedguide/pancreatic-cancer-what-is-pancreatic-cancer>
7. Chue BM. Five-Year Survival of Metastatic Pancreatic Carcinoma: A Study of Courage and Hope. *Gastrointest Cancer Res GCR*. 2009;3(5):208–11.
8. Thota R, Pauff JM, Berlin JD. Treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: a review. *Oncol Williston Park N*. 2014 Jan;28(1):70–4.
9. Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2016 Apr 20]. Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
10. Montana M, Ducros C, Verhaeghe P, Terme T, Vanelle P, Rathelot P. Albumin-bound paclitaxel: the benefit of this new formulation in the treatment of various cancers. *J Chemother Florence Italy*. 2011 Apr;23(2):59–66.
11. Press Announcements - FDA approves Abraxane for late-stage pancreatic cancer [Internet]. [cited 2016 Sep 15]. Available from: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm367442.htm>
12. FDA. ABRAXANE® for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound) [Internet]. [cited 2016 Sep 15]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021660s037lbl.pdf



13. Buscador de Precios de Medicamentos [Internet]. [cited 2016 Sep 27]. Available from:
http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGeneral.aspx?grupo=2902*3&total=1*1&con=100mg&ffs=36&ubigeo=15&cad=ABRAXANE*100mg*Polvo*Para*Suspensi%C3%B3n*Para*Perfusi%C3%B3n
14. Chan K, Shah K, Lien K, Coyle D, Lam H, Ko Y-J. A Bayesian Meta-Analysis of Multiple Treatment Comparisons of Systemic Regimens for Advanced Pancreatic Cancer. PLOS ONE. 2014 Oct 6;9(10):e108749.
15. 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. 2014;14:471.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Pancreatic Adenocarcinoma Version 2.2016 [Internet]. 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
17. Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Philip PA, O'Reilly EM, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016 Aug 10;34(23):2784–96.
18. 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. 2015 Sep 1;26(suppl 5):v56–68.
19. Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles in combination with gemcitabine for previously untreated metastatic pancreatic cancer | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Nov 11]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta360?unlid=78424628201623584>
20. Scottish Medicines Consortium paclitaxel albumin (Abraxane) [Internet]. [cited 2016 Nov 11]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/968_14_nab_paclitaxel_Abraxane/paclitaxel_albumin_Abraxane_Resubmission
21. 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. J Natl Cancer Inst. 2015 Feb;107(2).
22. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. N Engl J Med. 2013 Oct 31;369(18):1691–703.

