

# Nab-paclitaxel en Càncer de Mama Metastàtic

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia  
Data 17/12/2010

## 1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

**Fàrmac:** Paclitaxel unit a albúmina

## 2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D' AVALUACIÓ

**Indicació clínica sol·licitada:** Segona línia de tractament per a pacients amb càncer de mama metastàtic en monoteràpia (independentment de què hagin rebut taxans prèviament) o aquells no candidats a rebre antraciclins, també pacients amb hipersensibilitat prèvia al solvent de paclitaxel.

## 3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

**Nom genèric:** Paclitaxel unit a albúmina (*nab-paclitaxel*)

**Nom comercial:** Abraxane

**Laboratori:** Abraxis BioScience Limited

**Grup terapèutic:** Agents antineoplàsics. Grup dels taxans

**Codi ATC:** L01CD01

**Via d' administració:** Perfusió intravenosa

**Tipus de dispensació:** Medicament d'Ús Hospitalari.

**Via registre:** Centralitzada, EMEA (11/1/2008)

Presentacions i preu		CN	PVL+IVA
Abraxane 5 mg/ml pols per a suspensió per a perfusió, vial de 100 mg	1 unitat	660458	249,60€

## 4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

### 4.1 Mecanisme d'acció.

La presentació de paclitaxel objecte de l'informe tècnic conté nanopartícules constituïdes per paclitaxel unit a albúmina sèrica humana, on el paclitaxel està present en estat amorf, no cristal·lí. Estudis in vitro han demostrat que la presència d'albúmina afavoreix el transport de paclitaxel a través de les cèl·lules endotelials. Es creu que el receptor d'albúmina, la glicoproteïna 60 (gp-60), potencia aquest transport endotelial produint l'acumulació de paclitaxel a l'àrea del tumor degut a la proteïna d'unió a l'albúmina SPARC (proteïna àcida secretada rica en cisteïna).

Les concentracions intratumorals de nab-paclitaxel són superiors a les aconseguïdes amb el paclitaxel en solució. Això és degut a la presència de receptors d'albúmina a la membrana cel·lular, l'augment de les necessitats de nutrients com l'albúmina per part de les cèl·lules tumorals i l'absència de micel·les segrestadores de Cremophor. Té una distribució en teixits

més ràpida i un AUC en sang menor, fet que probablement justifiqui la menor neutropènia observada així com la major incidència de neuropatia perifèrica.

#### 4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

EMEA/AEMPS (11/01/2008)

- Tractament en monoteràpia del càncer de mama metastàtic en pacients adults en els que hagi fracassat el tractament de primera línia de la malaltia metastàtica i per als que no estigui indicat el tractament estàndar amb antraciclina

FDA:

- Tractament en monoteràpia del càncer de mama metastàtic en pacients adults en els que hagi fracassat el tractament de primera línia de la malaltia metastàtica, o que hagin recaigut en els 6 mesos posteriors i per als que no estigui indicat el tractament estàndar amb antraciclina

#### 4.3 Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

La dosi recomanada d'Abraxane és de 260 mg/m<sup>2</sup> administrada per via intravenosa durant 30 minuts, en cicles cada 3 setmanes.

*Preparació:*

Nab-Paclitaxel es presenta en forma de pols liofilitzat estèril que cal reconstituir prèviament a la seva administració, amb 20 ml de clorur sòdic (0,9%) obtenint una concentració de 5 mg/ml. No és necessari l'ús d'envasos ni de material d'administració específics lliures de DEHP per a preparar o administrar perfusions de nab-paclitaxel. No s'han d'utilitzar filtres en línia. La solució reconstituïda té una estabilitat de 8 hores a temperatura ambient.

*Ajustament de la dosi durant el tractament:*

En pacients amb neutropènia greu (recompte de neutròfils <0,5 x 10<sup>9</sup>/L durant ≥ 1 setmana) o neuropatia sensorial greu durant el tractament, la dosi s'ha de reduir a 220 mg/m<sup>2</sup> en els cicles successius. Després de l'aparició d'un nou episodi de neutropènia greu o de neuropatia sensorial greu, cal reduir novament la dosi a 180 mg/m<sup>2</sup>. L'administració del fàrmac no s'ha de reiniciar fins que el recompte de neutròfils sigui >1,5 x 10<sup>9</sup>/L. En cas de neuropatia sensorial de grau 3, cal interrompre temporalment el tractament fins a la resolució a grau 1 ó 2, i tot seguit reduir la dosi per a tots els cicles successius.

*Poblacions especials*

**Insuficiència hepàtica:** Actualment no es disposa de dades suficients per a recomanar modificacions de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu a moderada, que garanteixin una toxicitat acceptable tot mantenint l'eficàcia.

En els pacients amb bilirrubina >2 ULN cal considerar reduir la dosi ja que disminueix l'aclariment de paclitaxel en els pacients amb nivells alts de bilirrubina.

No s'ha estudiat aquest medicament en cas d'insuficiència hepàtica greu (AST/ALT >10x ULN o bilirrubina >5,0 x ULN) i per tant aquests pacients no han de rebre nab-paclitaxel.

A la següent taula s'inclouen les recomanacions per a la primera dosi de nab-paclitaxel:

	Nivells GOT (AST)	Nivells Bilirrubina	Dosi
<b>Lleu</b>	<10 x ULN	>ULN a <1,25 x ULN	260 mg/m <sup>2</sup>
<b>Moderada</b>	<10 x ULN	1,26 a 2,0 x ULN	200 mg/m <sup>2</sup>
<b>Greu</b>	<10 x ULN	2,01 a 5,0 x ULN	130 mg/m <sup>2</sup>
	>10 x ULN	>5,0 x ULN	Contraindicat

#### 4.4 Farmacocinètica

Amb l'administració intravenosa d'una dosi d'Abraxane de 260 mg/m<sup>2</sup>, es va obtenir una concentració màxima de 23 µg/ml a les 0,36 hores. L'àrea sota la corva va ser de 14,8 µg/h/ml. En un estudi de dosis repetides no es van trobar indicis d'acumulació de paclitaxel amb cicles múltiples de tractament.

**Distribució:** Presenta un ampli volum de distribució, 632 l/m<sup>2</sup>, indicatiu de l'extensa distribució extravascular i/o de la fixació tissular de paclitaxel. No travessa la barrera hematoencefàlica i té un grau d'unió a proteïnes plasmàtiques del 89-98%.

**Metabolisme:** Extens metabolisme hepàtic a través dels isoenzims CYP2C8 y CYP3A4, sense formar-se metabòlits actius

**Excreció:** El 20% s'excreta per femtes i el 4% inalterat en l'orina. La semivida d'eliminació és de 27 hores. Té una eliminació bifàsica. L'aclariment plasmàtic és de 15-17, 7 L/h/m<sup>2</sup>.

La fracció de paclitaxel lliure és significativament més gran amb Abraxane (6,2%) que amb paclitaxel en solució (2,3%). L'exposició a paclitaxel sense fixar amb Abraxane és significativament més gran en comparació amb paclitaxel en solució, tot i que l'exposició total és comparable. Això és degut possiblement a que paclitaxel no queda atrapat a les micel·les de Cremophor EL tal com succeeix amb el paclitaxel en solució.

#### **4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'Hospital/mercat**

D'acord amb els criteris establerts a la *ICOPraxi* per al tractament mèdic i amb irradiació del Càncer de mama, en el grup de pacients amb malaltia metastàsica no candidates a rebre tractament amb antraciclins, hormonorefractàries i Her 2 -, les alternatives de tractament a Abraxane disponibles a l'hospital es contempnen a la següent taula:

<b>Nom</b>	<b>Paclitaxel- albúmina</b>	<b>Paclitaxel c/3 setmanes</b>	<b>Paclitaxel setmanal</b>	<b>Paclitaxel +gemcitabina</b>	<b>Docetaxel</b>	<b>Docetaxel +capecitabina</b>
<b>Presentació</b>	Abraxane 5 mg/ml pols per a suspensió per perfusió, vial de 100 mg	Paclitaxel 6 mg/ml concentrat per solució per perfusió, vials de 100mg	Paclitaxel 6 mg/ml concentrat per solució per perfusió, vials de 100mg	Paclitaxel 6 mg/ml concentrat per solució per perfusió, vials de 100mg Gemcitabina vial 1g	Docetaxel vial de 80 mg	Docetaxel vial de 80 mg + Capecitabina comprimits 150 mg i 500 mg
<b>Posologia</b>	260 mg/m <sup>2</sup> durant 30 min c/ 3 setmanes	175 mg/m <sup>2</sup> durant 3h c/ 3 setmanes	80 mg/m <sup>2</sup> c/setmana	Gemcitabina 1250mg/m <sup>2</sup> dies 1 i 8 + paclitaxel 175mg/m <sup>2</sup> dia 1	100mg/m <sup>2</sup> c/3 setmanes	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> dia 1 + capecitabina 2500 mg/m <sup>2</sup> dies 1-14 c/3 setmanes
<b>Característiques diferencials</b>	- No necessita premedicació. - Temps d'infusió de 30 minuts sense necessitat d'utilitzar d'filtres. - Presenta un volum de distribució més gran i s'obtenen majors concentracions al teixit tumoral. - Cost més elevat .	- Requereix premedicació amb corticoides i antihistamítics. - Temps d'infusió de 3 hores - Requereix l'ús d'un sistema de filtre.	- Requereix premedicació amb corticoides i antihistamítics. - Temps d'infusió de 3 hores - Requereix l'ús d'un sistema de filtre.	- Requereix premedicació amb corticoides i antihistamítics. - Temps d'infusió de 3 hores - Requereix l'ús d'un sistema de filtre.	- Requereix premedicació amb corticoides	- Requereix premedicació amb corticoides

## 5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

### 5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació sol·licitada

Es disposa de l'EPAR de la EMEA (2007) i de l'informe CEDER de la FDA (última revisió del 2009), on es descriu 1 assaig pivotal fase III (Gradishar et al, 2005) i 2 estudis fase II (Ibrahim et al (CA002) i CA002-OLD, aquest últim no publicat).

Amb data 10 de novembre de 2010 es realitza una cerca en Medline (paraules claus, "nab-paclitaxel" i "breast cancer" amb límit "Clinical trial").

#### a) Estudis en els que es basa l'aprovació de la FDA/EMEA:

1. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. *Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer.* J Clin Oncol. 2005 Nov 1;23(31):7794-803.

**-Nº de pacients:** 460.

El 97% de les pacients era d'origen caucasià amb una edat mitja 53 anys. El 64% tenia alguna alteració de l'estat funcional (ECOG 1 ó 2) a l'inici de l'assaig; el 79% presentava metàstasis visceral i el 76% tenia > 3 punts de metàstasi. El 14% de les pacients no havia rebut quimioteràpia prèvia, el 27% havia rebut quimioteràpia només com a tractament adjuvant, el 40% com a tractament metastàtic i el 19% com a tractament adjuvant i metastàtic. El 59% de les pacients va rebre el medicament d'estudi como a tractament de segona o superiors línies i el 77% havia rebut tractament previ amb antraciclínes.

**-Disseny:** Fase III, randomitzat, obert, multicèntric, controlat, de **no inferioritat**, estratificat per l'ús previ d'antraciclínes.

En una segona fase es va avaluar la superioritat de nab-paclitaxel respecte el seu comparador paclitaxel en solució.

**-Tractament grup actiu:** 260 mg/m<sup>2</sup> de nab-paclitaxel administrats durant 30 minuts per via intravenosa cada 3 setmanes sense premedicació, per a evitar reaccions d'hipersensibilitat, ni sistemes d'infusió específics. Es van permetre fins a dues reduccions de dosi de 40 mg/m<sup>2</sup> cadascuna respecte a la dosi inicial de 260mg/m<sup>2</sup>.

**-Tractament grup control:** 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel administrats durant 3 hores per via intravenosa cada 3 setmanes. Es va requerir premedicació i sistemes d'infusió especials.

**-Criteris d'inclusió:** dones majors de 18 anys, no embarassades ni en període de lactància, amb càncer de mama metastàtic i expectativa de supervivència superior a les 12 setmanes. Les dones havien de ser candidates a ser tractades amb paclitaxel en monoteràpia i no haver rebut prèviament paclitaxel o docetaxel per a la malaltia metastàtica. No havien d'haver presentat recaiguda de la malaltia durant com a mínim un any des de l'últim tractament en adjuvència amb paclitaxel o docetaxel ni altres malalties malignes durant els 5 anys previs a l'estudi.

**-Criteris d'exclusió:** Pacients amb evidència de metàstasi cerebral activa, ECOG >2, dones tractades amb teràpia hormonal en les 2 setmanes prèvies o quimioteràpia, immunoteràpia o qualsevol altre medicament d'assaig en les 4 setmanes prèvies a l'administració de la 1ª dosi d'estudi. Tampoc es va incloure pacients amb neuropatia perifèrica preexistent o hipersensibilitat al fàrmac d'estudi o als seus excipients.

**-Objectiu principal:** comparar l'activitat antitumoral i la seguretat d'Abraxane amb la del paclitaxel en solució a través del % de pacients amb resposta completa o parcial de la lesió diana (TLRR)

**-Objectius secundaris:** avaluar el percentatge global de pacients amb respostes completes o parcials (ORR), percentatge de pacients amb resposta completa (CR), parcial (PR), malaltia estable (SD) o progressió (PD), temps lliure de progressió (TTP), supervivència lliure de progressió (PFS), supervivència global (SG), qualitat de vida (segons qüestionari EORTC QLQ-30).

**-Avaluació de l'eficàcia:** determinació de la taxa de resposta segons els criteris RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)

En aquest estudi es va realitzar una doble avaluació dels resultats basada en la valoració de l'investigador i en la d'un comitè independent. Es va establir un algorisme de conciliació per conciliar de forma conservativa qualsevol diferència entre les dues avaluacions anteriors, pels primers 6 cicles de tractament.

Es va realitzar posteriorment a l'avaluació de la no-inferioritat, l'avaluació de la superioritat de nab-paclitaxel respecte el paclitaxel en solució en la població per intenció de tractar i en els pacients que rebien en fàrmac com a tractament de primera línia.

**-Pèrdues:** El 8% dels pacients del grup de nab-paclitaxel, i el 3% al grup control. Les pèrdues van ser degudes a desviament del protocol i en pacients que només van rebre una dosi a l'estudi.

**-Tipus d'anàlisi:** Per a la resta (454 pacients, 99%) es va realitzar un anàlisi per intenció de tractar.

#### Resultats d'eficàcia

Variable avaluada a l'estudi	Nab-paclitaxel 260 mg/m <sup>2</sup> (N 229)	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> (N 225)	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
------------------------------	--	---	--------------	---	--------------

Variable principal: % pacients amb resposta completa o parcial de la lesió diana segons RECIST (TLRR) - Segons Avaluació Investigador	31.4 %	16.4 %	15.0 % ( IC95 : 7.3 % a 22.7 %)	<b>&lt;0,001</b>	7 (5 a 14)
- Segons Avaluació Independent	21.0 %	7.6 %	13.4 % ( IC95 : 6.2 % a 20.6 %)	<b>0.001</b>	8 (5 a 17)
- Segons Avaluació Conciliada	24.0 %	11.1 %	12.9 % ( IC95 : 6,0 % a 19.8 %)	<b>&lt;0,001</b>	8 (6 a 17)
Anàlisi de superioritat en 1ª línia de tractament (antraciclins prèvies)	34.0 % (97 pac)	18.0 % (89 pac)	16 % ( IC95 : 3.7 % a 28.4 %)	<b>0.013</b>	7 (4 a 28)
ORR (overall response rate)	33.2 %	18.7 %	14.5 % ( IC95 : 6.6 % a 22.5 %)	<b>0.001</b>	7 (5 a 16)
<b>Resultats secundaris (a. superioritat)</b>					
<b>Variable avaluada a l'estudi</b>	<b>Nab-paclitaxel (229 pac iniciais)</b>	<b>Paclitaxel habitual (225 pac iniciais)</b>	<b>Diferència de medianes</b>	<b>p</b>	<b>HR*</b>
TTP (time to tumor progression), en setmanes (Segons Avaluació Investigador)	21.9	16.1	5.8	<b>0.030</b>	-
TTP (time to tumor progression), en setmanes (Segons Avaluació Conciliada)	16.6	15.4	1.2	<b>0.016</b>	-
- 1ª línia (Segons Avaluació Investigador)	28.4 (97 pac)	21.1 (89 pac)	7.3	0.056	-
- 2ª o posteriors línies (Segons Avaluació Investigador)	19.4 (132 pac)	16.1 (136 pac)	3.3	0.199	-
Mediana de supervivència (setmanes)	65.0	55.3	9.3	0.322**	0.899
- 1ª línia	71.0 (97 pac)	77.9 (89 pac)	- 6.9	0.264	1.215
- 2ª o posteriors línies	56.4 (132 pac)	46.7 (136 pac)	9.7	<b>0.020</b>	0.726
PFS (setmanes)	22.7	16.6	6.1	<b>0.003</b>	0.734
- 1ª línia	23.7 (97 pac)	19.7 (89 pac)	4	0.173	0.788
- 2ª o posteriors línies	20.6 (132 pac)	16.1 (136 pac)	4.5	<b>0.01</b>	0.714
Qualitat de vida				NS	

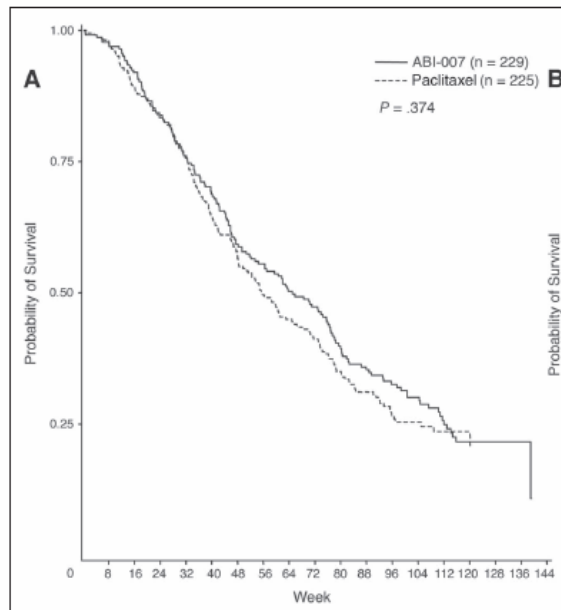
\*HR: només es mostren les dades de hazard ratio disponibles.

\*\*Mediana de supervivència p= 0.374 segons J Clin Oncol 2005, fig. 1

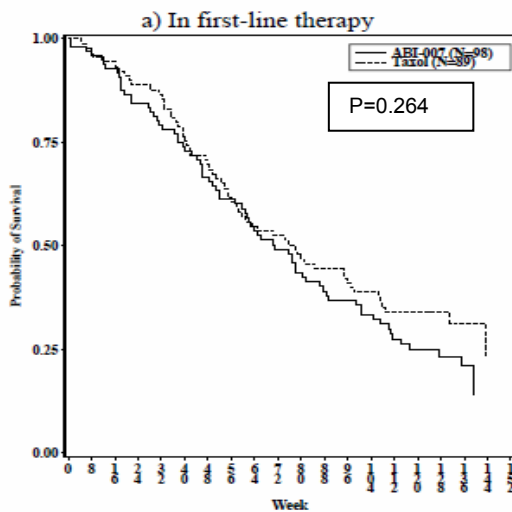
A les següents figures es representen:

Fig.1- supervivència global (J Clin Oncol 2005), Fig.2- supervivència en pacients que reben tractament en 1ª línia i Fig.3- supervivència en pacients que reben tractament en 2ª o posteriors (Informe EPAR de la EMEA)

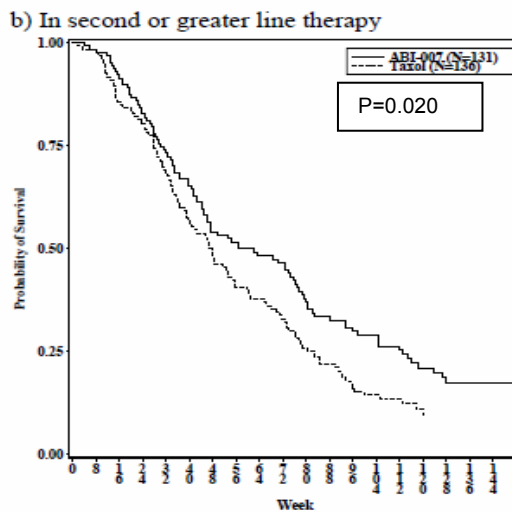
**Fig.1**



**Fig.2**



**Fig.3**



**Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats**

Validesa interna:

- Les principals limitacions de l'assaig són que és obert i que té un disseny de no inferioritat. D'altra banda, té un bon disseny, en tractar-se d'un assaig controlat, randomitzat, en base al tractament previ amb antraciclina, amb un anàlisi per intenció de tractar, i amb seguiment dels pacients. El valor delta era d'un 25%, per tant el fàrmac en estudi es considerava no inferior al tractament estàndard sempre que la diferència en la variable principal no fos superior a aquest percentatge. Per tant, en la variable resposta completa o parcial en la lesió diana, Abraxane no és inferior a paclitaxel administrat cada 3 setmanes.
- L'estudi no té en compte la classificació de les pacients segons si són HER-2 negatives o positives en la avaluació dels resultats. Només es disposa d'una taula amb les característiques diagnòstiques inicials dels pacients on s'indica el percentatge de pacients ER positives, negatives i desconegudes, sent aquest últim de més del 50% dels casos.

- Malgrat els criteris RECIST són utilitzats a la pràctica habitual, es tracta d'una variable subrogada d'eficàcia. Actualment la SG és l'única variable dura d'eficàcia acceptada en el Carcinoma de Mama Metastàtic. Els resultats es van analitzar per intenció de tractar i per protocol (tot i que els resultats d'aquest anàlisi no consten).
- Es van trobar diferències estadísticament significatives entre ambdós tractaments en els subgrups: pacients que van rebre tractament en 1<sup>a</sup> línia i en posteriors, pacients en tractament previ amb antracilines en adjuvència/metàstasi i en metàstasi solament, pacients amb lesions metastàtiques principalment localitzades en òrgans viscerals i pacients menors de 65 anys.
- El hazard ratio de la supervivència en segona línia o posteriors va ser 0,73 (p=0,020).
- Cal remarcar que l'avaluació de l'investigador va obtenir millors resultats que l'avaluació del grup independent, amb unes diferències importants.
- Existeixen algunes diferències entre l'article publicat a la revista Journal of Clinical Oncology i l'informe EPAR/ Assessment Report. En aquest últim es descriu la variable principal de l'estudi com la taxa de resposta a la lesió, descrita segons els criteris RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), i la taxa de resposta global (ORR) és una de les variables secundàries. En canvi, a l'article, no es contemplen els resultats de la variable principal, però sí de les variables secundàries. D'altra banda, es presenten únicament les dades de l'avaluació per part de l'investigador. A més, les dades referents al TTP que consten a l'article, són diferents a les que es recullen a l'informe, i les diferències de TTP en 2<sup>a</sup> o posteriors línies de tractament són estadísticament significatives a l'article però no a l'informe.
- Els autors de l'assaig publicat declaren conflicte d'interès: 2 d'ells tenen relació amb Abraxis com assessors, rebent un d'ells fons de la investigació. Altres autors pertanyen a altres empreses farmacèutiques com a treballadors o accionistes.

Validesa externa:

- Els pacients de l'estudi són dones amb una edat mitja de 53 anys, majoritàriament de raça blanca i postmenopàusiques. Aproximadament el 40% va rebre el tractament en primera línia i el 30% havia rebut tractament previ basat en antracilines. Es van excloure els malalts amb metàstasis cerebrals.
- Respecte el comparador emprat, actualment i seguint els criteris establerts a la *ICOPraxis* per al tractament mèdic i amb irradiació del Càncer de mama, paclitaxel en monoteràpia no es considera l'estàndard de tractament, ja que només es considera d'elecció per al tractament en segona línia del carcinoma de mama metastàtic en pacients fràgils, però en administració setmanal. D'altra banda, en pacients no fràgils es recomana la utilització de doblats, en concret gemcitabina-paclitaxel.
- A continuació s'especifiquen les recomanacions de tractament segons la *ICOPraxis*
  - ✓ Pacients no candidates a antracilines, RH negatius o positius però hormonorefractàries i Her2- segons el següent algorisme de decisió:
    - Primera línia de tractament:
      - 1a elecció : Gemcitabina + paclitaxel (IA) o Paclitaxel setmanal (en pacients fràgils)(IIB)
      - Alternatives: Docetaxel + capecitabina (IA) o Docetaxel (IA) Paclitaxel + bevacizumab (en pacients amb interval lliure de malaltia <1any després del taxà adjuvant)
    - Segona línia de tractament:
      - 1a elecció: Capecitabina (IIB)
      - Alternatives: Vinorelbina Carboplatí
  - ✓ Pacients Her2+ amb malaltia metastàtica, en funció del que hagi rebut com a tractament de primera línia:
    - 1a elecció: Paclitaxel + trastuzumab (IIB)
    - Alternatives: Docetaxel + trastuzumab (IIB) Considerar vinorelbina + trastuzumab (IIB)

Rellevància clínica dels resultats:

- La variable principal és el percentatge de pacients amb resposta total o parcial de la lesió diana, segons els criteris RECIST. Dels resultats obtinguts en l'anàlisi de superioritat realitzat en el subgrup de dones que reben els tractament experimental i control, en 1<sup>a</sup> línia de tractament, es pot concloure que el tractament estudiat és superior al control respecte a aquesta variable. La variable principal de l'estudi però no és una variable forta i per tant és difícil estimar quina serà la rellevància clínica d'acceptar aquesta diferència.
- ORR és superior al grup de nab-paclitaxel, amb diferència estadísticament significativa.
- El TTP és superior amb nab-paclitaxel, però tot i que la diferència és estadísticament significativa, només és d' 1.2 setmanes.
- La supervivència és favorable a nab-paclitaxel amb una diferència estadísticament significativa només en 2<sup>a</sup> o posteriors línies (9,7 setmanes, HR 0.726).
- La PFS també és superior al grup de nab-paclitaxel i estadísticament significativa només en 2<sup>a</sup> o posteriors línies (20.6 vs 16.1 setmanes, HR 0.714).
- No existeixen diferències respecte a la qualitat de vida segons els resultats del qüestionari EORTC QLQ-C30, ni en els pacients amb resposta confirmada a l'òrgan diana, ni segons l'escala Global Health Status/QOL).
- Respecte al seu ús en primera línia, els resultats són contradictoris ja que en el tractament en primera línia amb nab-paclitaxel si bé s'observa una diferència significativa pel que fa a la variable principal, aquesta no es manté a la TTP i PFS i d'altra banda la supervivència va ser pitjor en el braç de nab-paclitaxel que en el control. La indicació en primera línia va ser desestimada.

2. Nukad K. Ibrahim, Brian Samuels et al. Multicenter Phase II Trial of ABI-007, an Albumin-Bound Paclitaxel, in Women With Metastatic Breast Cancer. J. Clin Oncol 2005, Sep 23, (25):6019-6026.

- **Nº de pacients:** 63  
**-Disseny:** Fase II, obert, multicèntric, no controlat  
**-Tractament grup actiu:** nab-Paclitaxel 300 mg/m<sup>2</sup>, en infusió de 30 minuts, cada 3 setmanes fins a progressió o toxicitat inacceptable. Reducció de dosi (de 300 a 225 mg/m<sup>2</sup>) en cas de toxicitat hematològica de grau 3-4, febre neutropènica o sepsi, o toxicitat no-hematològica de grau 3-4. En cas de reparèixer aquests efectes adversos després de la suspensió i el reinici del tractament amb nab-paclitaxel, s'admetia una segona reducció de dosi fins al 50% per als següents cicles.  
**-Criteris d'inclusió:** dones majors de 18 anys, no embarassades. Càncer de mama confirmat per histologia o citologia amb evidència de recurrència o metàstasi però sense altres focus de malignitat excepte el càncer de pell no-melanoma, neoplàsia cervical intraepitelial o càncer de cèrvix in situ. Esperança de vida > 8 setmanes. Funcions hepàtiques, renals i hematològiques conservades.  
**-Criteris d'exclusió:** Evidència clínica de metàstasi cerebral. Malalties concomitants greus. ECOG ≥ 2, neuropatia sensorial ≥1; tractament en els 6 mesos previs amb taxans; tractament amb altres drogues en estudi durant les 4 setmanes prèvies; tractament amb antraciclins durant les 3 setmanes prèvies.  
**-Objectiu principal:** Taxa de resposta tumoral global: resposta completa (CR), resposta parcial (PR)  
**-Objectius secundaris:** Temps fins a la progressió (TTP), canvis en la qualitat de vida, supervivència global. Avaluar l'activitat antitumoral de nab-paclitaxel en pacients que no havien estat tractats prèviament amb antraciclins respecte els que les havien rebut.  
**-Avaluació de l'eficàcia:** Percentatge de pacients de la població que obtenen una resposta confirmada completa o parcial. Es considerava que una taxa de resposta a la lesió diana del ≥30% suposava l'èxit del tractament i una taxa ≤10% el fracàs.  
**-Tipus d'anàlisi:** Anàlisi per intenció de tractar

**Resultats d'eficàcia**

	<b>Nº pacients</b>	<b>%</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Resposta global</b>	30/63	48	35.3-60.0
<b>CR</b>	2	3	
<b>PR</b>	28	44	
<b>Resposta segons tractaments metastàtics previs</b>			
<b>0</b>	25/39	64	49.1-79.2
<b>1</b>	3/15	20	4.3-48.1
<b>≥2</b>	2/9	22	2.8-60.0
<b>Resposta segons tractament amb</b>			

antraciclínes previ			
Naïve	15/26	58	38.7-76.7
Pretractat	15/37	41	24.7-56.4
Temps fins a la progressió (TTP)			
Tots els pacients	26.6 setmanes		
Pacients responedors (CR o PR confirmada)	48.1 setmanes		
Mediana supervivència global	63.6 setmanes		

**Validesa:** assaig obert, fase II, disseny no comparatiu, dades poc madures, mostra petita i variable principal subrogada (resposta tumoral).

3) A l'altre estudi fase II contemplat a l'informe EPAR (CA002-0LD, n=43 pacients), no publicat, es van administrar 175 mg/m<sup>2</sup> de nab-paclitaxel cada 3 setmanes. Les taxes de resposta a la lesió diana van ser el 39,5% (IC95% 24,9%, 54,2%) en global per a tots els pacients, 42,9% pels pacients que no havien rebut tractament previ amb antraciclínes, 36,4% per als que si que les havien rebut i 44,8% per als pacients que rebien nab-paclitaxel en primera línia.

No s'han trobat nous assaigs d'eficàcia en les condicions sol·licitades, si bé s'han realitzat i estan en curs nombrosos estudis en altres indicacions (primera línia c. Mama, pulmó, ovari, pròstata, melanoma, cap i coll) així com en combinació (amb gemcitabina, bevacizumab), i en tractament neoadjuvant.

#### a) Altres assaigs no inclosos en informes d'Agències avaluadores

Gradishar WJ. Epub 2009 May 26 Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3611-9

**-Nº de pacients:** 302 pacients  
**-Disseny:** obert, randomitzat, no estratificat, fase II  
**-Tractament grup actiu:** 3 branques de tractament: nab-paclitaxel 100 o 150 mg/m<sup>2</sup> els dies 1,8 i 15, de cada 28 dies i nab-paclitaxel 300 mg/m<sup>2</sup> cada 3 setmanes en perfusió de 30 min, sense premedicació.  
**-Tractament grup control:** docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> c/3 setmanes. Premedicació amb corticoides dies 1-3, administració en 1 hora.  
**-Criteris d'inclusió:** >18 anys, adenocarcinoma de mama d'estadi IV confirmat, ECOG 0-2, que no haguessin rebut tractament previ pel carcinoma. En cas de neuropatia, havia de ser ≤ grau 1. S'admetien pacients tractats amb quimioteràpia neoadjuvant prèvia si com a mínim havia passat un any des del tractament.  
**-Criteris d'exclusió:** immunoteràpia o tractament hormonal per al càncer de mama. Metàstasi cerebral (excepte si estaven estables), antecedents d'insuficiència cardíaca congestiva graus II-IV o altres malalties malignes durant els 5 anys previs.  
**-Variables primàries:** percentatge de pacients que obtenen una resposta objectiva global confirmada (ORR), completa (CR) o resposta parcial (PR) (avaluada cada 8 setmanes segons criteris RECIST) i toxicitat.  
**-Variables secundàries:** DCR= taxa de control de la malaltia (=pacients amb malaltia estable durant ≥16 setmanes o CR o PR confirmada), supervivència lliure de progressió (PFS), durada de la resposta i supervivència dels pacients (no hi ha dades de les darreres 2).  
**--Tipus d'anàlisi:** pacients tractats (com a mínim una dosi de fàrmac).

#### Resultats d'eficàcia

Variable avaluada a l'estudi	Nab-paclitaxel 300 mg/m <sup>2</sup> c/3set (n= 76)	Nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> c/set (n=76)	Nab-paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> c/set (n= 74)	Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> c/set (n=74)	p HR
Resposta global (ORR) (%)					
Segons avaluació independent	37 IC95%(26.0-47.7)	45 IC95%(33.6-55.9)	49 IC95%(37.3-60.0)	35 IC95%(24.3-46.0)	NS

Resposta global (ORR) (%)					Global:<0.001 150 mg/m2 vs D :<0.001 100 mg/m2 vs D: 0.002; 300 mg/m2 vs 150 mg/m2:0.002; 300 mg/m2 vs 100 mg/m2: 0.024 <b>300 mg/m2 vs D NS</b>
Segons investigador	46 IC95%(34.8-57.3)	63 IC95%(52.3-74.0)	74 IC95%(64.6-84.3)	39 IC95%(28.1-50.3)	
DCR %					Global:0.027; 100 mg/m2 vs D:0.009; 150 mg/m2 vs D: 0.017 <b>300 mg/m2 vs D NS</b>
Segons avaluació independent	68 IC95%( 58.0-78.9)	75 IC95%( 65.3-84.7)	80 IC95%( 70.6-88.9)	58 IC95%( 46.9-69.3)	
DCR%					Global:0.007 150 mg/m2 vs D :0.005 100 mg/m2 vs D: 0.009; 300 mg/m2 vs 150 mg/m2:0.014 <b>300 mg/m2 vs NS</b>
Segons investigador	72 IC95%(62.3-82.4)	83 IC95%( 74.4-91.4)	91 IC95%( 83.9-97.2)	69 IC95%( 58.4-79.5)	
PFS (mesos)					Global: 0.0498; 150 mg/m2 vs D: 0.0065 <b>300 mg/m2 vs NS</b> HR 150 mg/m2 vs D: 0.495
Segons avaluació independent	11 IC95%( 7.3-15.0)	12.8 IC95%(9.0-14.7)	12.9 IC95%(10.9-16.6)	7.5 IC95%(7.2-9.0)	
PFS (mesos)					Global: 0.008 100 mg/m2 vs 150 mg/m2: 0.001 150 mg/m2 vs D: 0.012 <b>300 mg/m2 vs NS</b> HR 100 mg/m2 vs 150 mg/m2:1.972 HR 150 mg/m2 vs D:0.568
Segons investigador	10.9 IC95%( 8.9-14.6)	7.5 IC95%(7.2-9.3)	14.6 IC95%(10.0-18.9)	7.8 IC95%(6.3-11)	

Les dades sobre toxicitat indicaven que la fatiga de grau 3-4, la neutropènia i la neutropènia febril eren menys freqüents en les branques de nab-paclitaxel, i la neuropatia era similar en tots els grups.

- L'estudi obert de fase II de Roy et al, va avaluar la combinació de nab-paclitaxel (125 mg/m2) administrat setmanalment en combinació amb gemcitabina (1000 mg/m2) en pacients amb càncer de mama metastàtic. Es van incloure 50 pacients. La durada mediana de progressió va ser de 6.9 mesos, la supervivència lliure de progressió de 7.9 mesos i la supervivència global no es va obtenir (als 6 mesos era del 91%). La neutropènia va ser la toxicitat més freqüent. Conclou que calen més estudis de fase III.

	nab-paclitaxel 125 mg/m2 setmanal +gemcitabina 1000 mg/m2 n=50
Mediana TTP (mesos)	6.9
Mediana PFS (mesos)	7.9
Mediana SG (6 mesos)	91

- L'estudi de fase II Blum (2007) et al en pacients amb càncer de mama metastàtic tractades prèviament amb dosis altes de taxans comparava dues dosis nab-paclitaxel administrades els dies 1,8 i 15 de cada cicle de 28 dies. Com a conclusió, afirmen que l'administració de 100 mg/m2 setmanals de nab-paclitaxel té la mateixa activitat antitumoral que la dosi de 125 mg/m2, amb un millor perfil de seguretat.

	nab-paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> dies 1,8 i 15 c/28d n=106	nab-paclitaxel 125 mg/m <sup>2</sup> dies 1,8 i 15 c/28d n=75	p
Taxes resposta	14%	16%	NS
Mediana PFS (mesos)	3	3,5	NS
Mediana SG (mesos)	9.2	9.1	NS

## 5.2. Resultats d'assajos clínics d'altres alternatives terapèutiques

**Estudis en càncer de mama metastàtic en pacients HER2- no candidates a antraciclins (per haver rebut prèviament o per contraindicació)** (Extracció taules ICOPraxis)

Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Línia	Objectiu principal	Resultats	Objectiu secundari	Resultat	Conclusions
O'Shaughnessy 2002. J Clin Oncol	Fase III	511	Cape+Doce vs Doce	2a a 3a	PFS	6,1 vs 4,2 p=0,0001 HR 0,65 (0,54-0,78)	OS	14,5 vs 11,5 p=0,0126 HR 0,77 (0,63-0,94)	35% reducció risc a la progressió 23% reducció risc mort
Albain KS. 2008. JCO	Fase III	529	Gemci+Pacli vs Pacli	1a	OS	18,6 vs 15,8 p=0,0489 HR 0,78 (0,64-0,96) p=0,0187	PFS	6,14 vs 3,98 P=0,0002	Gemci+Pacli és una alternativa raonable després de QT adjuvant amb antraciclins
Miller K. 2007. N Engl J Med	Fase III randomit-zat	722	Beva+Pacli vs Pacli	1a	PFS	11,8 vs 5,9m HR 0,60 p<0,001	OS	26,7 vs 25,2 HR 0,88 p=0,16	No diferències en OS

Cape: capecitabina; Doce: docetaxel; Gemci: gemcitabina; Pacli: paclitaxel; Beva: bevacizumab  
PFS: supervivència lliure de progressió; OS: supervivència global; m: mesos; HR: hazard ratio

## Estudis en càncer de mama metastàtic en pacients HER2+

Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Línia	Objectiu principal	Resultats	Objectiu secundari	Resultat	Conclusions
Slamon DJ. 2001. NEJM	Fase III	469	Paclitaxel+ Trastuzumab vs Paclitaxel	1a	TP	6,9 vs 3 mesos p<0,001	OS	22,1 vs 18,4 mesos	
Seidman AD, 2001. JCO	Fase II	95	Paclitaxel set + Trastuzumab	2a, 3a	RR	61,4% (4,5% CR, 56,8% PR)			Tractament actiu i ben tolerat.
Burstein, 2001. JCO	Fase II	40	Vinorelbina + Trastuzumab	1a, 2a	RR	ORR 75% (57-89%)			Tractament actiu i ben tolerat
Marty. 2005	Fase II	186	Docetaxel + Trastuzumab vs Docetaxel	1a	RR	ORR 61% vs 34% CR 7% vs 2% PR 54% vs 32%	OS TP	31,2 vs 22,7 mesos p=0,0325 11,7 vs 6,1 mesos p=0,0001	D+T superior a D
Geyer C. 2006. N Engl J Med	Fase III randomit-zat	324	Lapa+Cape vs Cape	2a, 3a	PFS	8,4 vs 4,4 p<0,001 HR 0,49 (0,34-0,71)	OS	ns	No diferències en OS

D: docetaxel; T: trastuzumab; Lapa: lapatinib; Cape: capecitabina;  
PFS: supervivència lliure de progressió; OS: supervivència global; RR: taxa de resposta; TP: temps a la progressió; CR: resposta completa; PR: resposta parcial; ORR: taxa de resposta global; HR: hazard ratio; ns: no significatiu

## 5.3 Avaluació de fonts secundàries

Les guies NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (V.1.2011) descriuen el nab-paclitaxel com un dels agents citostàtics aptes per al seu ús en monoteràpia en dones amb carcinoma de mama metastàtic, que presentin tumors amb receptors hormonals negatius, que no estiguin localitzats només a l'òs o en teixits tous o que s'associïn a metàstasis viscerals simptomàtiques, o tumors amb receptors hormonals positius que siguin refractaris al tractament hormonal.

D'altra banda, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recomana per als pacients amb carcinoma de mama metastàtic que no poden rebre antraciclins (per contraindicació o per què ja les han rebut en el context d'adjuvència o malaltia metastàtica) el tractament sistèmic amb docetaxel (HER2-) o trastuzumab (HER2+) seguit de monoteràpia amb vinorelbina o capecitabina en posteriors línies de tractament.

L'All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) no recomana incorporar nab-paclitaxel en el NHS de Wales.

El Scottish Medicines Consortium ha acceptat recentment l'ús d'Abraxane en el sistema sanitari escocès, però amb la indicació restringida a aquells pacients candidats a rebre en segona o posteriors línies paclitaxel, paclitaxel trisetmanal o docetaxel. Aquesta decisió es basa però en un estudi farmacoeconòmic que utilitza un preu de paclitaxel convencional molt superior a l'utilitzat en aquest informe.

## 6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

### 6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Les reaccions adverses molt freqüents ( $\geq 1/10$ ) i freqüents ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) notificades amb Abraxane en els pacients dels assaigs clínics als quals es va administrar el fàrmac a qualsevol dosi i indicació (N=789) s'inclouen a la següent taula.

Infeccions	<i>Freqüents:</i> infecció, infecció del tracte urinari, foliculitis, infecció de les vies respiratòries altes, candidiasi, sinusitis
Trastorns de la sang i del sistema limfàtic	<i>Molt freqüents:</i> neutropènia, anèmia, leucopènia, trombocitopènia, linfopènia, inhibició de la medul·la òssia <i>Freqüents:</i> neutropènia febril
Trastorns del metabolisme i de la nutrició	<i>Molt freqüents:</i> anorèxia <i>Freqüents:</i> deshidratació, descens de la gana, hipotassèmia
Trastorns psiquiàtrics	<i>Freqüents:</i> insomni, depressió, ansietat
Trastorns del sistema nerviós	<i>Molt freqüents:</i> neuropatia perifèrica, neuropatia, hipoestèsia, parestèsia <i>Freqüents:</i> neuropatia sensorial perifèrica, cefalea, disgeusia, mareigs, neuropatia motora perifèrica, ataxia, trastorns sensorials, somnolència
Trastorns oculars	<i>Freqüents:</i> augment del llagrimatge, visió borrosa, ull sec, queratoconjuntivitis sicca, madarosis
Trastorns de l'oïda i del laberint	<i>Freqüents:</i> vertigen
Trastorns cardíacs	<i>Freqüents:</i> taquicàrdia, arrítmia, taquícardia supraventricular
Trastorns vasculars	<i>Freqüents:</i> rubor, sufocacions, hipertensió, linfedema
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínic	<i>Freqüents:</i> dispnea, epistaxis, dolor faringo-laríngi, tos, rinitis, rinorrea
Trastorns gastrointestinals	<i>Molt freqüents:</i> nàusees, diarrea, vòmits, restrenyiment, estomatitis <i>Freqüents:</i> dolor abdominal, distensió abdominal, dolor abdominal superior, dispèpsia, refluxe gastroesofàgic, hipoestèsia oral
Trastorns de la pell i del teixit subcutani	<i>Molt freqüents:</i> alopecia, erupció cutània <i>Freqüents:</i> trastorns de les ungles, prurit, pell seca, eritema, pigmentació/decoloració de les ungles, hiperpigmentació de la pell, onicòlisi, canvis a les ungles

Trastorns musculoesquelètics i del teixit connectiu	<i>Molt freqüents:</i> artràlgia, miàlgia. <i>Freqüents:</i> dolor a las extremitats, dolor òssi, mal d'esquena, rampes musculars, dolor de membres
Trastorns generals i alteracions en el punt d'administració	<i>Molt freqüents:</i> fatiga, astènia, pirèxia <i>Freqüents:</i> edema perifèric, inflamació de la mucosa, dolor, rigor, edema, debilitat, descens de l'estat funcional, dolor toràcic, síndrome gripal, malestar, letargia, hiperpirèxia
Exploracions complementàries	<i>Freqüents:</i> pèrdua de pes, augment de la alanina aminotransferasa, augment de la aspartato aminotransferasa, descens de l'hematòcrit, descens del recompte de glòbuls vermells, augment de la temperatura corporal, augment de la gamma-glutamilttransferasa, augment de la fosfatasa alcalina en sang

## 6.2 Seguretat: assaigs clínics comparatius

A l'assaig pivotal, el percentatge de pacients amb abandonaments per efectes adversos, reducció de dosi i/o retard de tractament per efectes adversos, va ser baix (3-7%) en ambdós grups de tractament, sense trobar diferències estadísticament significatives entre ells.

A la taula següent s'inclou la incidència dels efectes adversos més freqüents en ambdós grups (en >10% de pacients), que van ser alopecïa, neuropatia sensorial, astènia, neutropènia i artràlgia, miàlgia, alteracions gastrointestinals i infeccions.

Es van trobar diferències estadísticament significatives entre ambdós grups en el cas de neutropènia, neuropatia i alteracions gastrointestinals (náusees, vòmits i diarrees).

La incidència de neuropatia i efectes adversos gastrointestinals va ser estadísticament superior en el grup de nab-paclitaxel. En canvi, va ser menor la incidència en el cas del rubor i la neutropènia, tot i que això no es va traduir en una reducció de les infeccions o de la neutropènia febril.

Resultats de seguretat	% pacients	% pacients	
Variable de seguretat avaluada a l'estudi	Nab-paclitaxel N (229 pac)	Paclitaxel habitual N (225 pac)	P
- Dermatològic: Alopecïa	90	94	0.224
- Neurològic: Neuropatia sensorial	71	56	<b>0.001</b>
- Simptomes constitucionals: astènia	47	38	0.058
- Sang/Medula òssia: Neutropènia	34	49	<b>0.002</b>
- Dolor: Mialgia	28	32	0.475
- Dolor: Artràlgia	35	33	0.767
- Dolor: altres extremitats	15	12	0.496
- Dolor ossi	11	8	0.429
- Hepàtic: GGT	14	11	0.326
- Infecció/Neutropènia febril: Infecció	24	20	0.307
- Gastrointestinal: Estomatitis/faringitis	17	14	0.434
- Gastrointestinal: Diarrea	26	15	<b>0.002</b>
- Gastrointestinal: Náusees	30	21	<b>0.041</b>
- Gastrointestinal: Vòmits	18	10	<b>0.010</b>
- Dermatològic: Rubor	3	14	<b>&lt;0.001</b>
- Febre	14	11	0.319
- Dispnea	12	9	0.447
- Edema	10	8	0.620
- Restrenyiment	11	6	0.068

Entre els efectes adversos freqüents, a continuació s'indica el percentatge dels de grau 3-4.

Efecte advers	Abraxane pacients)	(%)	Paclitaxel habitual (%) pacients)	p
Neuropatia sensorial	71		56	0.001
-Relacionat amb ttm	71		55	-
-Grau 3	10		2	-
-Grau 4	0		0	-

<i>Neutropènia</i>	34	49	0.002
-Relacionat amb ttm	34	49	-
-Grau 3	20	25	-
-Grau 4	10	21	-
<i>Nàusees</i>	30	21	0.041
-Relacionat amb ttm	29	20	-
-Grau 3	3	<1	-
-Grau 4	0	0	-
<i>Diarrea</i>	26	15	0.002
-Relacionat amb ttm	25	13	-
-Grau 3	<1	<1	-
-Grau 4	0	0	-
<i>Vòmits</i>	18	10	0.0010
-Relacionat amb ttm	16	8	-
-Grau 3	2	<1	-
-Grau 4	<1	0	-
<i>Rubor</i>	3	14	<0.001
-Relacionat amb ttm	3	13	-
-Grau 3	0	0	-
-Grau 4	0	0	-

Els efectes adversos severs més freqüentment notificats que van aparèixer en més del 2% dels pacients es descriuen a continuació. La neutropènia va ser l'únic efecte advers en el que hi havia diferències estadísticament significatives en la seva incidència entre ambdós grups.

	ABI-007 (% pacients)	Paclitaxel habitual (% pacients)	p
<i>Pacients amb com a mínim una toxicitat</i>	28	34	0.105
-Sang/ Medula òssia: neutropènia	10	21	<b>0.002</b>
-Toxicitat relacionada amb el càncer	3	4	0.810
-Hepàtica: GGT	4	3	0.601
-Infecció/Neutropènia febril: infecció	2	3	0.541
-Infecció/Neutropènia febril: neutropènia febril	2	1	>0.099
-Músculo-esquelètic: fractures	2	<1	0.216

A l'anàlisi per subgrups, els efectes adversos van ser similars en els pacients menors i majors de 65 anys. Un 3% dels pacients del grup nab-paclitaxel i 4% al grup control van morir durant l'estudi com a conseqüència de la progressió de la malaltia en tots els casos excepte en un cas del grup control que es va considerar com a possiblement relacionada amb el tractament.

### 6.3 Fonts secundàries de seguretat

Durant el període de post-comercialització d'Abraxane s'han notificat casos d'hipersensibilitat i d'insuficiència cardíaca congestiva (en pacients amb antecedents cardíacs o tractament previ amb antraciclina)

També s'han notificat casos de paràlisi de nervis cranials i de cordes vocals i de casos d'eritrodismetèsia palmar-plantar.

Donat que la majoria d'aquests casos provenen de la notificació espontània en la pràctica clínica, no es poden realitzar estimacions reals sobre la seva freqüència ni s'ha establert la relació de causalitat amb el nab-paclitaxel.

## 6.4 Precaucions d'ús

Precaucions d'ús en poblacions especials:

- **Pediatría:** No es recomana el seu ús en nens i menors de 18 anys en absència de dades sobre seguretat i eficàcia del fàrmac en aquesta població.
- **Insuficiència hepàtica:** No es disposa de dades suficients per a recomanar modificacions de la dosi. En cas d'insuficiència hepàtica greu no s'ha d'administrar paclitaxel.
- **Insuficiència renal:** No es disposa de dades suficients per a recomanar modificacions de la dosi.
- **Ancians:** Segons les dades de toxicitat dels assaigs clínics no es va notificar una major incidència de toxicitat en aquests pacients.
- **Embaràs i lactància:** No utilitzar Abraxane durant l'embaràs, ni en dones en edat fèrtil que no facin ús de mètodes anticonceptius efectius. Cal interrompre la lactància durant el tractament.
- **Abraxane està indicat en monoteràpia.** No s'ha d'utilitzar en combinació amb altres fàrmacs anticancerigens.

Contraindicacions: Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients, lactància i pacients amb recompte de neutròfils  $<1,5 \times 10^9/l$ .

Interaccions: No s'han realitzat estudis d'interaccions. Cal tenir precaució en l'administració conjunta de paclitaxel amb inhibidors o inductors coneguts del CYP2C8 o del CYP3A4.

## 6.5. Seguretat: prevenció d'errors de medicació en la selecció i introducció d'un nou fàrmac

- a) Possible confusió del nom comercial "Abraxane" amb "Cardioxane" (desrazoxà), també emprat en oncologia, tot i que no està inclòs en la Guia farmacoterapèutica de l'ICO.
- b) Preparació complexa: Segons fitxa tècnica "s'ha d'injectar lentament 20 ml de solució de clorur sòdic al 0,9% per a perfusió en un vial d'Abraxane, durant 1 minut com a mínim. La suspensió s'ha de dirigir directament cap a les parets interiors del vial. No s'ha d'injectar directament la suspensió sobre la pols de medicament ja que es formaria escuma. Després d'afegir la solució, cal deixar reposar el vial durant un mínim de 5 minuts per a permetre l'adequada humectació del sòlid. A continuació, cal agitar lenta i suaument i/o invertir el vial durant al 2 minuts com a mínim fins a completar la resuspensió de la pols, evitant la formació d'escuma. Si se'n formés, cal deixar reposar la suspensió durant com a mínim 15 minuts fins que desaparegui l'escuma". La reconstitució és lenta (mínim entre 8 i 23 minuts).
- c) Confusió entre paclitaxel i Abraxane: Es recomana no aprofitar la porció no utilitzada del vial d'Abraxane, tot i que amb el paclitaxel en solució si es disposa d'estudis que garanteixen que la part sobrant dels vials es pot aprofitar per la preparació del tractament d'un altre pacient. Cal tenir a més en compte que Abraxane és una formulació de nanopartícules amb propietats considerablement diferents en comparació amb les altres formulacions de paclitaxel, i per tant no s'ha de substituir per paclitaxel i cal tenir precaució en aquest sentit per a evitar errors.

## 7. AREA ECONÓMICA

### 7.1- Cost tractament / cicle i cost del tractament anual

Comparació del cost del tractament avaluat envers a altres alternatives:

Nom	Paclitaxel- albúmina	Paclitaxel c/3 setmanes	Paclitaxel setmanal	Paclitaxel +gemcitabina	Docetaxel	Docetaxel +capecitabina
Presentació	Abraxane 5 mg/ml, vial de	Paclitaxel vial de 100 mg/16.7ml,	Paclitaxel vial de 100 mg/16.7ml,	Paclitaxel vial de 100 mg/16.7ml, Gemcitabina 1000 mg	Docetaxel 80 mg vial	Docetaxel 80 mg vial, Capecitabina

	100mg			vial		150 mg i 500 mg comp
<b>Preu unitari (PVL+IVA) *</b>	249,60 €	19,5€	19,5€	P: 19,50€; G: 23,82€	261,58€	D: 261,58€; C: 0,91 € (150 mg) C: 3,86 € (500 mg)
<b>Posologia (1,7 m<sup>2</sup> i 70 kg)</b>	442 mg (5 vials) (c/3 set)	297 mg (3 vials) (c/3 set)	136 mg (2 vials) (c/ set)	297 mg D (3 vials) + 4250 mg G (5 vials) (c/3 set)	170 mg (3 vials) (c/3 set)	128 mg D (2 vials) + 59500 mg C (120 comp) (c/3 set)
<b>Cost ttm/cicle (c/3 set) (€)</b>	1248 €	58,5 €	39 €/setm	58,5€+119,1€=177,6€	785 €	523,2 € + 463,20 € =986,4€
<b>Mediana del PFS (nº cicles) en 2a línia</b>	4.85 mesos (19.4 setmanes) (≈ 6 cicles)	4 mesos (16,1 setmanes) (≈ 5 cicles)	4,7 mesos (18.8 setmanes)	6.1 mesos (24.4 set) (≈8 cicles)	4.2 mesos (16,8 set) (≈ 5 cicles)	6.1 mesos (24.4 set) (≈8 cicles)
<b>Cost ttm 5 cicles=15 setmanes (€)</b>	6240 €	293 €	585 €	888 €	3925 €	4932 €

P: paclitaxel, D: docetaxel; G: gemcitabina; C: capecitabina.

El PVL de nab-paclitaxel és el que ve reflexat a la fitxa tècnica del producte. El preu de gemcitabina, paclitaxel és el preu de compra per al centre avaluador. El preu de docetaxel és el de la EFG de propra inclusió al centre. En el cas de capecitabina, s'inclou el preu de majorista : 150 mg 60 comp=54.87 €, 500 mg 120 comp=463,95 € (PVP 410 € BOT)

S'ha seleccionat només una presentació de paclitaxel i no s'han tingut en compte les reduccions de dosi ni l'aprofitament de vials.

Despeses associades: nab-paclitaxel no requereix premedicació per a evitar reaccions d'hipersensibilitat ni tampoc sistemes d'infusió específics. A més, el nab-paclitaxel s'administra en 30 minuts i el paclitaxel basat en solvents s'administra en 3 hores, de manera que s'hauria de tenir en compte el temps que el pacient roman a hospital de dia (despeses d'infermeria i temps d'ocupació de butaques).

## 7.2. Cost Eficàcia Incremental (CEI)

	Variable avaluada	Medicament amb el què es compara	NNT (IC 95%)	CI 15 set * (paclitaxel nab vs paclitaxel setmanal)	CEI (IC95%)
<b>Assaig pivotal fase III</b>	% pacients amb resposta completa o parcial de la lesió diana segons RECIST (TLRR)	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> c/3 setmanes	8 (6 a 17)	5655€	45240 € (33930€ a 96135€)
	ORR	Paclitaxel	7 (5 a 16)	5655€	39585 € (28275€ a 90480 €)

\*nº cicles estimats si temps a la progressió (TP) 15 setmanes

Segons les dades d'eficàcia de l'assaig pivotal i el cost del tractament, per cada pacient addicional amb resposta, el cost addicional estimat és de 45240 € (33930€ a 96135€).

Assaig pivotal fase III	Variables secundàries	Variable avaluada en 2 <sup>o</sup> línia	Pacli-nab	Paclitaxel	Diferència d'eficàcia	CI 15 set*	Cost incremental per setmana
		<i>TTP (IC 95%) en setmanes</i>	19,4	16,1	3,3	5655€	1714 €
		<i>Supervivència lliure de progressió en setmanes (IC 95%)</i>	22,7	16,6	6,1	5655€	927 €
		<i>Supervivència global (IC 95%) en setmanes</i>	56,4 (45,1-76,9)	46,7 (39-55,3)	9,7 (6,1-21,6)	5655€	583€ (927€ -262€)

\*nº cicles estimats si temps a la progressió (TP) 15 setmanes

#### 7.4. Estudis econòmics publicats

Dranitsaris va publicar una metanàlisi de cost-eficàcia entre el nab-paclitaxel i el paclitaxel basat en solvents i el docetaxel. Aquest estudi compara les despeses i els beneficis d'aquests tractaments a la pràctica clínica canadense, derivats del tractament en primera línia del carcinoma metastàtic. L'estudi conclou que el nab-paclitaxel podria ser una alternativa econòmicament raonable al docetaxel i estima en 56800 \$ el cost per QALY. Cal tenir en compte que el preu de paclitaxel considerat a l'estudi és molt superior al preu al nostre entorn.

D'altra banda, va realitzar un anàlisi econòmic des de la perspectiva del servei Nacional de Salut (NHS) del Regne Unit (UK) comparant les branques de 100 o 150 mg/m<sup>2</sup> de nab-paclitaxel c/3 setmanes i la pauta trisetmanal de nab-paclitaxel 300 mg/m<sup>2</sup> amb docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> c/3 setmanes per al tractament en primera línia del càncer de mama. L'autor conclou que donat el seu perfil de seguretat i eficàcia, nab-paclitaxel, tot i suposar una despesa global superior a docetaxel (cost per any de vida guanyat lliure de progressió era de 5600, 31800 i 9900 lliures per a les dosis de 100, 150 mg/m<sup>2</sup> i 300 mg/m<sup>2</sup> respectivament, respecte docetaxel) és una alternativa raonable a docetaxel.

En un tercer estudi econòmic va comparar les branques de nab-paclitaxel 260 mg/m<sup>2</sup> i docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> c/3 setmanes amb el paclitaxel habitual a 175 mg/m<sup>2</sup>, arribant a conclusions similars a l'estudi anteriorment descrit.

Per últim, es va dur a terme un estudi de cost-utilitat des del punt de vista del sistema sanitari espanyol, a partir de les dades de l'estudi pivotal de Gradishar, amb una n=300. Com a resultats, el cost de la pauta setmanal de nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> i la de 300 mg/m<sup>2</sup> c/3 setmanes era comparable al cost del braç de docetaxel com a control (16,163€ vs.15,621€ vs. 13,839€; p = NS). El cost global per cicle de la pauta setmanal de 150 mg/m<sup>2</sup> de nab-paclitaxel era significativament més elevat (26,464€) tot i que s'associava a una millor supervivència lliure de progressió. El cost incremental per QALY guanyat amb la dosi setmanal de 150 mg/m<sup>2</sup> de nab-paclitaxel i amb la de 300 mg/m<sup>2</sup> cada 3 setmanes, comparat amb el de docetaxel, va ser de 11,500 € i 43,800€ respectivament. Els autors conclouen que nab-paclitaxel pot ser una alternativa al docetaxel en el nostre entorn.

#### 9.- BIBLIOGRAFIA.

EMA: Abraxane assessment report Procedure No. EMEA/H/C/778 i EPAR  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000778/human\\_med\\_000620.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000778/human_med_000620.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)

Ficha FDA. Disponible en:

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021660s022lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021660s022lbl.pdf)

Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. [www.genesis-sefh.net](http://www.genesis-sefh.net)

Informe génesis para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía: Paclitaxel-nab en Càncer de mama metastàsico. Junio de 2010.

Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. *Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer.* J Clin Oncol. 2005 Nov 1;23(31):7794-803.

Nukad K, Ibrahim, Brian Samuels et al. *Multicenter Phase II Trial of ABI-007, an Albumin-Bound Paclitaxel, in Women With Metastatic Breast Cancer.* J. Clin Oncol 2005, Sep 23, (25):6019-6026.

Blum JL et al. *Phase II study of weekly albumin-bound paclitaxel for patients with metastatic breast cancer heavily pretreated with taxanes.* Clin Breast Cancer. 2007 Dec;7(11):850-6.

Roy V et al. *Phase II trial of weekly nab (nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (nab-paclitaxel) (Abraxane) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531).* Ann Oncol. 2009 Mar;20(3):449-53.

Gradishar W, Krasnojon D, Cheporov S et al (2007) *Randomized comparison of weekly or every-3-week (q3w) nab-paclitaxel compared to q3w docetaxel as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer (MBC).* J Clin Oncol 40 s (suppl abstr 1032)

Henderson JC et al. *Nab-paclitaxel for breast cancer: a new formulation with an improved safety profile and greater efficacy.* Expert Rev Anticancer Ther. 2007 Jul;7(7):919-43.

Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Patel R. *Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer.* Clin Oncol. 2001 Nov 15;19(22):4216-23.

Dranitsaris G, Cotrell W. y cols. *Economic analysis of albumin-bound paclitaxel for the treatment of metastatic breast cancer.* J. Oncol Pharm Practice (2009) 15:67-68.

Dranitsaris G, et al *Albumin-bound paclitaxel or docetaxel; both as alternatives to standard paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer: a cost utility analysis for the United Kingdom and France (poster)*

Dranitsaris G, et al. *Nab-Paclitaxel weekly or every 3 weeks compared to standard docetaxel as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer: an economic analysis of a prospective randomized trial.* Breast Cancer Res Treat (2010) 119:717-724

Cost Utility Analysis of nab-Paclitaxel Weekly or Q3w Compared to Docetaxel Q3w as First-line Therapy in Metastatic Breast Cancer (MBC) from the Spanish Health Care System Perspective ASCO 2009 (poster)