



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 47-2022

NAB-PACLITAXEL 5 mg/mL Inyectable

EN ASOCIACIÓN CON GEMCITABINA, PARA EL TRATAMIENTO DE
PRIMERA LINEA DE PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS
METASTÁSICO

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para
el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de
Medicamentos Esenciales)

Lima, Julio de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Lida Esther Hildebrandt Pinedo

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Nab-paclitaxel 5mg/mL Inyectable en asociación con gemcitabina, para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 47-2022. Lima, Perú. Julio de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



**TABLA DE CONTENIDO**

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA	4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	4
1.1.1. Datos epidemiológicos	4
1.1.2. Descripción de la Condición Clínica	5
1.1.3. Tratamiento	6
1.2. Descripción de la tecnología de interés	6
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	6
1.2.2. Farmacodinamia	6
1.2.3. Farmacocinética	7
1.2.4. Dosis recomendada	7
1.2.5. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras	8
1.2.6. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LME) - OMS	8
1.2.7. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	8
2. PREGUNTA CLINICA	8
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	9
3.1. Estrategia de búsqueda	9
3.2. Criterios de inclusión	9
3.3. Criterios de exclusión	9
3.4. Estudios identificados y seleccionados	10
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	10
4.1 SUMARIOS	10
4.2 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	11
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	12
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	14
6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis	14
6.2 Ensayos Clínicos Aleatorizados	15
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	18
7.1 Revisiones sistemáticas y Meta-análisis	18
7.2 Ensayos Clínicos Aleatorizados	18
7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	20





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

8. DATOS DE CONSUMO	20
9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	21
10. RESUMEN	21
11. CONCLUSION	23

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.





1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) solicitó incluir a Nab-paclitaxel 5 mg/mL Inyectable en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas metastásico, en asociación con gemcitabina. La institución solicitante reporta 16 casos anuales de esta condición clínica.

Denominación Común Internacional:	Nab-paclitaxel
Formulación solicitada	Nab-paclitaxel 5 mg/mL Inyectable
Registro Sanitario (RS)¹:	Cuenta con 02 R.S. vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Gemcitabina, FOLFIRINOX (folinato cálcico, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino)

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Datos epidemiológicos

El cáncer de páncreas es una enfermedad de mal pronóstico. Representa el 3.2% de los nuevos diagnósticos de cáncer en los EE. UU., pero es la tercera causa más común de muerte relacionada con el cáncer. En 2022, se estima que habrá 62,210 nuevos casos de cáncer de páncreas y 49,830 muertes en los EE. UU.³

Entre 2014 y 2018, la mediana de edad al momento del diagnóstico de cáncer de páncreas fue de 70 años, y la mediana de edad de muerte fue de 72 años. El riesgo de por vida de desarrollar cáncer de páncreas fue de aproximadamente 1.7%. Según datos de 2011 a 2017, la tasa de supervivencia a 5 años es del 10.8%.

En una revisión sistemática europea, la incidencia estandarizada por edad del cáncer de páncreas fue de 7.6 por 100,000 personas por año en hombres y de 4.9 por 100,000 personas por año en mujeres. La mediana de supervivencia global desde el diagnóstico fue de 4.6 meses. En 2018, se estima que hubo 128,000 muertes por cáncer de páncreas en Europa.

En el Perú, el cáncer de páncreas ocupa el décimo segundo lugar en incidencia y el noveno en mortalidad, con una prevalencia a 5 años (todas las edades) de 3.59 por 100,000 personas.⁴

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Julio 2022.

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Perú - 2018.

³ BMJ Best Practice. Pancreatic cancer. Last updated: Mayo 12, 2022. Access date: julio 2022. Available in: <https://bestpractice.bmj.com/>

⁴ International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020 [Internet]. WHO; [citado julio 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

Peru

Source: Globocan



Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Prostate	8 700	1	12.5	4.93	2 433	3	7.0	0.81	30 360	185.36
Breast	6 860	2	9.8	3.77	1 824	7	5.2	0.96	22 486	135.51
Stomach	6 300	3	9.0	1.63	4 979	1	14.2	1.17	8 709	26.41
Cervix uteri	4 270	4	6.1	2.29	2 288	4	6.5	1.22	11 254	67.82
Colon	3 514	5	5.0	0.91	1 886	6	5.4	0.42	8 666	26.28
Non-Hodgkin lymphoma	3 216	6	4.6	0.90	1 465	10	4.2	0.39	8 911	27.03
Lung	2 888	7	4.1	0.81	2 595	2	7.4	0.70	3 180	9.64
Thyroid	2 656	8	3.8	0.73	365	18	1.0	0.10	8 601	26.09
Leukaemia	2 522	9	3.6	0.61	1 776	8	5.1	0.42	7 210	21.87
Liver	2 174	10	3.1	0.58	2 093	5	6.0	0.55	2 253	6.83
Kidney	2 030	11	2.9	0.58	810	12	2.3	0.21	5 245	15.91
→ Pancreas	1 606	12	2.3	0.42	1 540	9	4.4	0.40	1 184	3.59
Melanoma of skin	1 282	13	1.8	0.33	364	19	1.0	0.09	3 708	11.25
Ovary	1 275	14	1.8	0.71	786	13	2.2	0.44	3 398	20.48

1.1.2. Descripción de la Condición Clínica⁵

El cáncer pancreático se refiere al adenocarcinoma ductal pancreático primario, que representa >90% de todas las neoplasias pancreáticas. Se ha demostrado que el curso del cáncer de páncreas sigue un modelo de progresión lineal desde lesiones neoplásicas intraepiteliales pancreáticas preinvasivas hasta adenocarcinoma ductal invasivo. Otras dos lesiones precursoras bien definidas son la neoplasia mucinosa papilar intraductal y la neoplasia quística mucinosa.

Etiología

El cáncer de páncreas es una enfermedad de personas mayores, con una incidencia máxima en personas de 65 a 75 años de edad. El único factor de riesgo exógeno informado consistentemente para el cáncer de páncreas es el tabaquismo.

Se calcula que entre el 5 y el 10% de todos los pacientes con cáncer de páncreas tienen un componente hereditario. Los síndromes de cáncer hereditarios asociados con el cáncer de páncreas son pancreatitis hereditaria, síndrome de Peutz-Jeghers, melanoma familiar atípico con múltiples lunares, síndrome de cáncer de mama familiar y síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (síndrome de Lynch).

Fisiopatología

Aproximadamente el 65 % de los tumores se encuentran dentro de la cabeza del páncreas, el 15 % en el cuerpo, el 10 % en la cola y el 10 % son multifocales. Es característico que haya un fuerte estroma desmoplásico, que puede representar >60% de la masa tumoral. Las metástasis de los ganglios linfáticos son comunes (40% a 75% de los tumores <2 cm), así como la invasión perineural y vascular. Las metástasis a distancia generalmente se encuentran en el hígado, los pulmones, la piel y el cerebro.

Los análisis moleculares e histopatológicos han identificado tres lesiones precursoras distintas: neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), neoplasia mucinosa papilar intraductal y neoplasia quística mucinosa. Las PanIN son las lesiones precursoras microscópicas (< 5

⁵ BMJ Best Practice. Pancreatic cancer. Last updated: Mayo 12, 2022. Access date: julio 2022. Available in: <https://bestpractice.bmj.com/>



mm), definidas como proliferaciones epiteliales neoplásicas en los pequeños conductos pancreáticos, y se clasifican como PanIN-1, PanIN-2 o PanIN-3, según su grado de diferenciación. Se ha propuesto que la progresión de epitelio normal a carcinoma invasivo sigue un modelo de progresión lineal, asociado a la acumulación de alteraciones genéticas. Las alteraciones genéticas tempranas incluyen acortamiento de los telómeros y mutaciones en el oncogén KRAS2 (que ocurren en >90% de las lesiones PanIN tempranas), seguidas de la inactivación del gen supresor de tumores p16/CDKN2A y alteraciones tardías que incluyen la inactivación de los genes supresores de tumores TP53 y SMAD4. Las mutaciones activadoras en el gen NTRK, que codifica la cinasa del receptor de tropomiosina neurotrófica (TRK), afectan a <1% de los pacientes con adenocarcinoma pancreático; dichos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento dirigido con inhibidores de la proteína TRK.

Pronóstico

Los pacientes con enfermedad metastásica (50% a 55%) tienen una supervivencia limitada de solo 3 a 6 meses. La supervivencia depende de la carga tumoral y el estado funcional en el momento de la presentación.

1.1.3. Tratamiento³

El tratamiento se basa en la extensión de la enfermedad y el único tratamiento potencialmente curativo es la resección quirúrgica.

El objetivo principal para los pacientes con enfermedad metastásica es la paliación. Estos pacientes tienen una supervivencia limitada que depende de la carga tumoral y el estado funcional en el momento de la presentación. La enfermedad metastásica se caracteriza por la evidencia de metástasis a distancia en el hígado, los pulmones o los huesos.

En la actualidad, dentro de las quimioterapias sistémicas incluidas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) se encuentra: gemcitabina, FOLFIRINOX (folinato cálcico, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino).⁶

1.2. Descripción de la tecnología de interés⁷

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Nab-paclitaxel 5 mg/mL Inyectable

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, alcaloides de plantas y otros productos naturales, taxanos.

Código ATC: L01CD01

1.2.2. Farmacodinamia

Paclitaxel es un fármaco antimicrotúbulos que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo su despolimerización. Esta estabilización inhibe la dinámica de reorganización normal de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares vitales en las fases mitótica e interfase. Además, paclitaxel induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos a lo largo de todo el ciclo celular y de husos múltiples de microtúbulos durante la mitosis.

⁶ Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Perú - 2018.

⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica ABRAXANE 5 MG/ML POLVO PARA DISPERSION PARA PERFUSION [En línea]. [Fecha de consulta: julio 2022]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07428001/FT_07428001.html#1-nombre-del-medicamento

Nab-paclitaxel (Nab-pacli) contiene nanopartículas de un tamaño de aproximadamente 130 nm constituidas por paclitaxel unido a albúmina sérica humana, donde el paclitaxel está presente en estado amorfo, no cristalino.

Tras la administración intravenosa, las nanopartículas se disocian rápidamente y se vuelven complejos solubles de paclitaxel unido a albúmina de un tamaño de aproximadamente 10 nm. Se sabe que la albúmina participa en la transcitosis caveolar endotelial de componentes plasmáticos, y estudios in vitro han demostrado que la presencia de albúmina en Nab-pacli favorece el transporte de paclitaxel a través de las células endoteliales. Se cree que este transporte caveolar transendotelial aumentado está mediado por el receptor de albúmina gp-60 (glicoproteína 60), y que se produce una acumulación aumentada de paclitaxel en el área del tumor debido a la proteína de unión a la albúmina, proteína ácida secretada rica en cisteína (SPARC).

1.2.3. Farmacocinética

La farmacocinética de paclitaxel se determinó en ensayos clínicos con dosis de 80 a 375 mg/m² en perfusiones de 30 y 180 minutos. La exposición a paclitaxel (AUC) aumentó de forma lineal desde 2,653 a 16,736 ng.h/mL tras la administración de dosis de 80 a 300 mg/m².

Distribución

Después de la administración de NAb-P a pacientes con tumores sólidos, paclitaxel se distribuye uniformemente en las células sanguíneas y plasma, y está altamente ligado a las proteínas plasmáticas (94%).

De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución total es de 1,741 L aproximadamente; el amplio volumen de distribución es indicativo de la extensa distribución extravascular y/o fijación tisular de paclitaxel.

Biotransformación y eliminación

En el intervalo de dosis clínicas de 80 a 300 mg/m², el aclaramiento plasmático medio de paclitaxel varía entre 13 y 30 L/h/m², y la semivida terminal media varía entre 13 y 27 horas.

1.2.4. Dosis recomendada

La dosis recomendada de Nab-Pacli en combinación con gemcitabina es de 125 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. La dosis concomitante recomendada de gemcitabina es de 1.000 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos inmediatamente después de finalizar la administración de Nab-Pacli los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

Tabla 1: Reducciones del nivel de dosis para pacientes con adenocarcinoma de páncreas

Nivel de dosis	Dosis de Abraxane (mg/m ²)	Dosis de gemcitabina (mg/m ²)
Dosis completa	125	1.000
1. ^a reducción del nivel de dosis	100	800
2. ^a reducción del nivel de dosis	75	600
Si se requiere una reducción de dosis adicional	Suspender tratamiento	Suspender tratamiento



1.2.5. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

AUSTRALIA (TGA)⁸

En combinación con gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico.

CANADA⁹

Tratamiento de primera línea del adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con gemcitabina.

ESPAÑA (AEMPS)¹⁰

En combinación con gemcitabina, está indicado en el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico.

ESTADOS UNIDOS (FDA)¹¹

Adenocarcinoma de páncreas metastásico como tratamiento de primera línea, en combinación con gemcitabina.

1.2.6. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LME) - OMS

Nab-paclitaxel 5 mg/mL Inyectable no se encuentra incluido en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2021).¹²

1.2.7. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Nab-paclitaxel 5 mg/mL Inyectable no se encuentra incluido en el PNUME, bajo ninguna indicación.¹³

2. PREGUNTA CLINICA

¿Será la terapia con Nab-paclitaxel, en combinación con gemcitabina, más efectiva y segura que la gemcitabina sola, para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas metastásico?

Formulación PICO:

Población	Pacientes con cáncer de páncreas metastásico
Intervención	Nab-paclitaxel + gemcitabina
Comparador	Gemcitabina

⁸ Therapeutic Goods Administration (TGA). Ficha técnica de ABRAXANE (nanoparticle albumin-bound paclitaxel). [En línea]. Fecha de última Revisión: 9 de junio 2020. [Fecha de consulta: julio 2022]. URL disponible en: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2009-PI-01102-3&d=20220721172310101>

⁹ Health Canada. Product monograph ABRAXANE® for Injectable Suspension. Última fecha de revision: 25 mayo 2018. [En línea]. [Fecha de consulta: 11 diciembre 2021]. URL disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00045557.PDF

¹⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica ABRAXANE 5 MG/ML POLVO PARA DISPERSION PARA PERFUSION [En línea]. [Fecha de consulta: julio 2022]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07428001/FT_07428001.html#1-nombre-del-medicamento

¹¹ Food and Drugs Administration (FDA). OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. [En línea]. Fecha de última Revisión: agosto 2020. [Fecha de consulta: julio 2022]. URL disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021660s047lbl.pdf

¹² World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 22th edition. Geneva. Publicado: 30 septiembre 2021. [online]. [Fecha de consulta: julio 2022]. URL disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

¹³ Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud”. Perú - 2018.



Outcome (Desenlace)	Sobrevida global, Sobrevida libre de progresión, Calidad de Vida, Eventos adversos
--------------------------------	---

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹⁴ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

¹⁴Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.



3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- Best Practice
- DYNAMED
- UPTODATE

Guías de práctica clínica

Se encontraron 3 guías de práctica clínica

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

- IETSI (Perú)
- SMC (Escocia)

Revisiones sistemáticas / Meta-análisis

No se hallaron resultados de interés para el presente informe

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Se encontraron 02 resultados (Von Hoff et. Al, 2013 y Goldstein D et al, 2015), ambos en base al ensayo MPACT (o CA046).

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

BEST PRACTICE - Pancreatic cancer¹⁵

Se recomienda la monoterapia con gemcitabina administrada semanalmente, 3 de cada 4 semanas, como tratamiento paliativo para pacientes con un estado funcional deficiente o un perfil de comorbilidad desfavorable.

La opción preferida para los pacientes con buen estado funcional es el régimen FOLFIRINOX (ácido folínico, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino) o la terapia combinada de gemcitabina y nab-paclitaxel.

Otras opciones incluyen la terapia combinada de gemcitabina y un análogo de platino (oxaliplatino o cisplatino), una fluoropirimidina (fluorouracilo o capecitabina), erlotinib o una combinación de oxaliplatino con fluorouracilo y ácido folínico.

DYNAMED - Management of Pancreatic Adenocarcinoma¹⁶

En pacientes aptos (PS 0-1 o 0-2, y perfil de comorbilidad favorable), ofrezca quimioterapia sistémica, los regímenes preferidos incluyen:

- en pacientes con PS 0-1, FOLFIRINOX (Recomendación fuerte) o mFOLFIRINOX (Recomendación débil)
- en pacientes con PS 0-2 o PS 0-1 con perfil de comorbilidad relativamente favorable, gemcitabina más paclitaxel ligado a albúmina (Recomendación fuerte)

¹⁵ BMJ Best Practice. Pancreatic cancer. Last updated: Mayo 12, 2022. Access date: julio 2022. Available in: <https://bestpractice.bmj.com/>

¹⁶ DynaMed. Management of Pancreatic Adenocarcinoma. EBSCO Information Services. Accessed July 21, 2022. <https://www.dynamed.com/management/management-of-pancreatic-adenocarcinoma>

- en pacientes con mutaciones BRCA1/2 o PALB2 únicamente, gemcitabina más cisplatino (Recomendación débil)

En pacientes con PS 2 o perfil de comorbilidad incompatible con regímenes más agresivos, ofrecer monoterapia con gemcitabina (Recomendación fuerte) (con adición opcional de paclitaxel unido a albúmina, capecitabina o erlotinib) (Recomendación débil).

UPTODATE - Initial systemic chemotherapy for metastatic exocrinepancreatic cancer¹⁷

Para la mayoría de los pacientes con:

- un excelente estado funcional (PS 0 o 1 del ECOG)
- que son capaces de tolerar un abordaje intensivo,
- un nivel de bilirrubina sérica <1.5 veces el límite superior normal (LSN), y
- un sistema de preferencia y apoyo para la terapia médica agresiva

Sugerimos leucovorina (LV) más fluorouracilo (FU) en infusión a corto plazo más oxaliplatino e irinotecán (FOLFIRINOX o FOLFIRINOX modificado, sobre otros regímenes que contienen platino (Grado 2C). Otras alternativas son gemcitabina más cisplatino, y FOLFOX, sobre FOLFIRINOX.

4.2 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁸

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

- Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{a,e,5} • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel^{f,6} (category 1) <p>Only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{a,e,5} • Gemcitabine + cisplatin^{7,8} 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine + erlotinib^{9,9} (category 1) • Gemcitabine (category 1) • Gemcitabine + capecitabine¹⁰ • Fixed-dose-rate gemcitabine, docetaxel, capecitabine (GTX regimen)¹¹ (category 2B) • Fluoropyrimidine + oxaliplatin (eg, 5-FU + leucovorin + oxaliplatin [OFF]¹² or CapeOx¹³) (category 2B) • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{14,15} 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab^{i,18} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H ≥ 10 mut/Mb)
Poor PS	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine <ul style="list-style-type: none"> ▶ 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) ▶ Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B) • Capecitabine (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • None 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab^{i,18} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H ≥ 10 mut/Mb) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion positive) • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion positive) (category 2B)

American Society of Clinical Oncology - ASCO (2020)¹⁹

Para pacientes con cáncer de páncreas metastásico, en tratamiento de primera línea se recomienda:

¹⁷ Ryan D. Uptodate Inc. Initial systemic chemotherapy for metastatic exocrinepancreatic cancer. This topic last updated: Mar 25, 2022. Accessed julio 2022. Available in: www.uptodate.com

¹⁸ NCCN Guidelines: Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2022. Consultado: 21 dic 2021. Available in: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

¹⁹ Sohal DP, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. DOI: 10.1200/JCO.20.01364 Journal of Clinical Oncology 38, no. 27 (September 20, 2020) 3217-3230. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019760/>



- FOLFIRINOX (leucovorina, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino) se recomienda para pacientes que cumplen con todos los siguientes criterios: un PS del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 a 1, perfil de comorbilidad favorable, preferencia del paciente y un sistema de apoyo para tratamientos agresivos médicos. terapia y acceso a los servicios de administración de la bomba de infusión y el puerto de quimioterapia (Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: fuerte).
- Gemcitabina más nab-paclitaxel se recomienda para pacientes que cumplen con todos los siguientes criterios: un ECOG PS de 0 a 1, un perfil de comorbilidad relativamente favorable y preferencia del paciente y un sistema de apoyo para terapia médica relativamente agresiva (Tipo: basado en evidencia, beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: fuerte).
- La gemcitabina sola se recomienda para pacientes que tienen un ECOG PS de 2 o un perfil de comorbilidad que excluye regímenes más agresivos y que desean seguir una terapia dirigida contra el cáncer. Se puede ofrecer la adición de nab-paclitaxel o capecitabina o erlotinib a la gemcitabina en este contexto, con ajustes proactivos de la dosis y el programa para minimizar las toxicidades (Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).
- A los pacientes con un ECOG PS de 3 o con condiciones comórbidas mal controladas a pesar de la atención médica activa continua, se les debe ofrecer terapia dirigida contra el cáncer solo caso por caso. Se debe hacer mayor hincapié en optimizar las medidas de atención de apoyo (Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²⁰

Para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas metastásico, ofrecer FOLFIRINOX a personas con cáncer de páncreas metastásico y un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 a 1.

Considere la terapia de combinación de gemcitabina para personas que no están lo suficientemente bien como para tolerar FOLFIRINOX.

Ofrezca gemcitabina a las personas que no están lo suficientemente bien como para tolerar la quimioterapia combinada.

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

IETSI (Perú, 2016)²¹

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.

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

²⁰ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG85] Published: 07 February 2018. Date of access: julio 2022. Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng85/chapter/Recommendations#managing-unresectable-pancreatic-cancer>

²¹ 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-IETSI2016. Lima-Perú. 2016.. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_084_SDEPFYOTS_DETS.pdf



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 previo. En ese sentido, el IETSI no aprobó el uso de nab-paclitaxel en el contexto clínico en mención.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) - 2017²²

Recomienda:

1. Paclitaxel como nanopartículas unidas a albúmina (nab-paclitaxel) con gemcitabina se recomienda como opción para el adenocarcinoma de páncreas metastásico no tratado en adultos, solo si:
 - otras quimioterapias combinadas no son adecuadas y, de lo contrario, tendrían monoterapia con gemcitabina y
 - la empresa proporciona nab-paclitaxel con el descuento pactado en el esquema de acceso del paciente.
2. Esta recomendación no pretende afectar el tratamiento con nab-paclitaxel que se inició en el NHS antes de que se hiciera esta publicación. Las personas que reciben tratamiento fuera de esta recomendación pueden continuar sin cambios en los arreglos de financiación establecidos para ellos antes de que se publicara esta guía, hasta que ellos y su médico del NHS consideren apropiado detenerse.

NICE revisó su guía de evaluación de tecnología sobre paclitaxel como nanopartículas unidas a albúmina (nab-paclitaxel) en combinación con gemcitabina para el cáncer de páncreas metastásico no tratado previamente (TA360) porque la compañía presentó más evidencia y propuso un esquema de acceso para pacientes que haría que nab-paclitaxel estuviera disponible con un descuento de precio confidencial.

Nab-paclitaxel más gemcitabina normalmente se consideraría para las personas con adenocarcinoma de páncreas metastásico que, de otro modo, recibirían gemcitabina.

La evidencia muestra que nab-paclitaxel más gemcitabina es más efectivo para aumentar la supervivencia que la monoterapia con gemcitabina, pero es menos efectivo que FOLFIRINOX (una combinación de fluorouracilo, leucovorina, irinotecán y oxaliplatino) y similarmente efectivo que gemcitabina más capecitabina (aunque los resultados fueron inciertos).

Nab-paclitaxel más gemcitabina cumplieron los criterios de final de vida de NICE cuando se comparó con la monoterapia con gemcitabina, pero no cuando se comparó con gemcitabina más capecitabina o FOLFIRINOX porque no mejoró la supervivencia.

La estimación más probable de la rentabilidad en comparación con la monoterapia con gemcitabina es de £41 000 a £46 000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Nab-paclitaxel más gemcitabina no es rentable en comparación con gemcitabina más capecitabina o FOLFIRINOX.

Por lo tanto, se puede recomendar nab-paclitaxel más gemcitabina para personas con cáncer de páncreas metastásico solo si otras quimioterapias combinadas no son adecuadas y, de lo contrario, recibirían una monoterapia con gemcitabina.

²² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Paclitaxel as albumin-bound nanoparticles with gemcitabine for untreated metastatic pancreatic cancer Technology appraisal guidance [TA476] Published: 06 September 2017. Date of access: julio 2022. Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta476/chapter/1-Recommendations>



THE SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC) – 2015²³

A pedido de la empresa farmacéutica, la SMC realizó una segunda evaluación en el 2015, donde la evaluación del tratamiento se hizo 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.

A diferencia de la evaluación previa realizada por SMC (2014, en cual no aceptaron el uso del Nab-paclitaxel en esta condición clínica), 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 2,500 personas en una población de cinco millones) se toma consideración de PACE (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, la SMC, a diferencia de NICE, en un primero momento decidió considerar tanto los resultados del análisis de subgrupo según desempeño en pacientes con Karnofsky de 70 a 80 y los de la población por intención a tratar; sin embargo, finalmente decidió basar su decisión solo en relación a lo resultado obtenidos en la población por intención a tratar, la cual fue aceptar el uso de nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico, dentro de NHS Escocia.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Según el árbol de búsqueda establecido, incluyendo palabras claves y relacionadas a la pregunta clínica, de los cuales sólo se halló **02 publicaciones** que responden a nuestra PICO, la cuales se basan en el ensayo **MPAC (o CA046)**, con NCT00844649.²⁴

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

No se hallaron RS/MA de interés para el contexto clínico del presente informe.

²³ Scottish Medicines Consortium (SMC) - "Paclitaxel albumin in combination with gemcitabine for the first-line treatment of adult patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas", 2015 (re-evaluación). SMC No. (968/14). 09 January 2015. Available in: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2100/paclitaxel_albumin_abraxane_resubmission_final_jan_2015_for_website.pdf

²⁴ Clinical Trial. Phase III Study of ABI-007 (Albumin-bound Paclitaxel) Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine in Metastatic Adenocarcinoma of the Pancreas. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00844649. Available in: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844649>

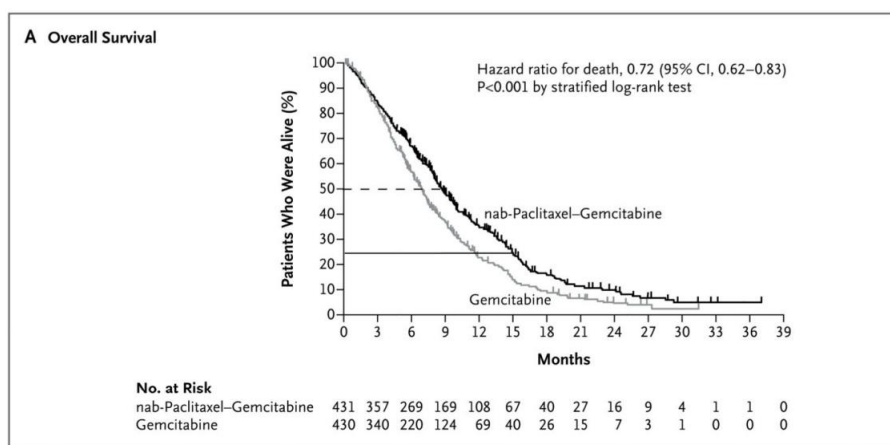
6.2 Ensayos Clínicos Aleatorizados

Von Hoff et. Al (2013)²⁵ - ensayo MPAC

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.

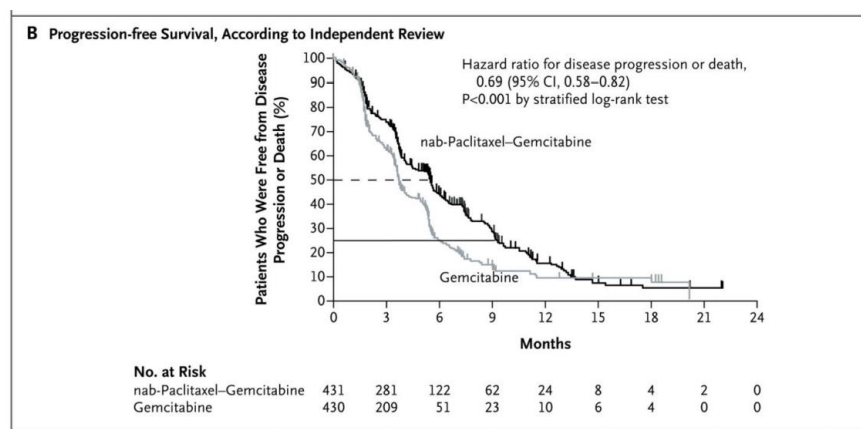
Se aleatorizó a un total de 861 pacientes, a una razón de 1:1 a recibir nab-paclitaxel 125 mg/m² más gemcitabina de 1000 mg/m² en los días 1, 8, 15, 29, 36 y 43 o para recibir gemcitabina sola 1000 mg/m² semanalmente de siete a ocho semanas. En los demás ciclos todos los pacientes recibieron tratamiento 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.

En cuanto a la **sobrevida global (SG)**, el análisis de sobrevida se basó en 692 muertes (80% de los pacientes), incluidas 333 en el grupo de nab-paclitaxel + gemcitabina (77%) y 359 en el grupo de gemcitabina (83%). En la población por intención de tratar, la mediana de sobrevida con nab-paclitaxel más gemcitabina fue 8.5 meses (IC 95% 7,89 a 9,53) y con gemcitabina sola fue 6.7 meses (IC 95% 6,01 a 7,23), con una reducción del riesgo de muerte de 28% (HR 0.72; IC 95% 0.62 a 0,83; P<0,001).



²⁵ 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. doi: 10.1056/NEJMoa1304369. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24131140; PMCID: PMC4631139. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631139/pdf/nihms-692594.pdf>

En cuanto a la **sobrevida libre de progresión (SLP)**, según una evaluación independiente, 542 pacientes (63%) presentaron progresión de la enfermedad o fallecieron, incluido el 64 % de los pacientes en el grupo de nab-paclitaxel + gemcitabina y el 62 % en el grupo de gemcitabina. La mediana de SLP con nab-paclitaxel más gemcitabina fue **5.5 meses** (IC 95% 4,5 a 5,9) y de gemcitabina sola fue **3.7 meses** (IC 95% 3,6 a 4,0), con una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte del 31% (HR 0,69; IC 95% 0,58 a 0,82; P<0,001).



A continuación, una tabla comparativa de los resultados de la Sobrevida global, Sobrevida libre de progresión y tasas de respuesta en la población por intención de tratar.

Table 2. Overall Survival, Progression-free Survival, and Response Rates in the Intention-to-Treat Population.

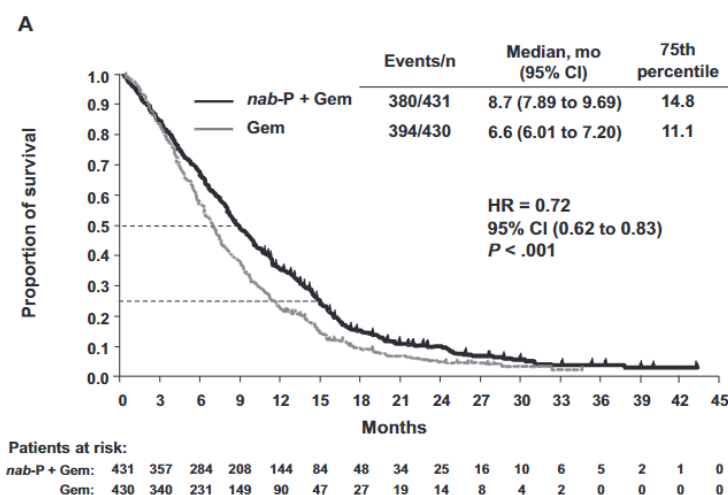
Efficacy Variable	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N = 431)	Gemcitabine Alone (N = 430)	Hazard Ratio or Response-Rate Ratio (95% CI)*	P Value
Overall survival				
Median overall survival — mo (95% CI)	8.5 (7.9–9.5)	6.7 (6.0–7.2)	0.72 (0.62–0.83)	<0.001
Survival rate — % (95% CI)				
6 mo	67 (62–71)	55 (50–60)		<0.001
12 mo	35 (30–39)	22 (18–27)		<0.001
18 mo	16 (12–20)	9 (6–12)		0.008
24 mo	9 (6–13)	4 (2–7)		0.02
Progression-free survival				
Median progression-free survival — mo (95% CI)	5.5 (4.5–5.9)	3.7 (3.6–4.0)	0.69 (0.58–0.82)	<0.001
Rate of progression-free survival — % (95% CI)				
6 mo	44 (39–50)	25 (20–30)		
12 mo	16 (12–21)	9 (5–14)		
Response				
Rate of objective response				
Independent review				
No. of patients with a response	99	31	3.19 (2.18–4.66)	<0.001
% (95% CI)	23 (19–27)	7 (5–10)		
Investigator review				
No. of patients with a response	126	33	3.81 (2.66–5.46)	<0.001
% (95% CI)	29 (25–34)	8 (5–11)		
Rate of disease control†				
No. of patients	206	141	1.46 (1.23–1.72)	<0.001
% (95% CI)	48 (43–53)	33 (28–37)		
Best response according to independent review — no. (%)				
Complete response	1 (<1)	0		
Partial response	98 (23)	31 (7)		
Stable disease	118 (27)	122 (28)		
Progressive disease	86 (20)	110 (26)		
Could not be evaluated‡	128 (30)	167 (39)		

La mediana de duración del tratamiento fue de 3,9 meses (rango, 0,1 a 21,9) en el grupo de nab-paclitaxel-gemcitabina y 2,8 meses (rango, 0,1 a 21,5) en el grupo de gemcitabina, con 32% y 15% de los pacientes, respectivamente, recibiendo tratamiento durante al menos 6 meses. En el grupo de nab-paclitaxel-gemcitabina, el 41 % de los pacientes tuvo reducciones en la dosis de nab-paclitaxel y el 47 % tuvo reducciones en la dosis de gemcitabina.

Goldstein D et al (2015)²⁶ – seguimiento de ensayo MPAC

En cuanto a la **sobrevida global** en la población por Intención a tratar

La mediana de seguimiento para este análisis de supervivencia actualizado fue de 13,9 meses. Los datos se basaron en 774 muertes (90 % de los pacientes), incluidas 380 en el grupo de nab -paclitaxel más gemcitabina (88 %) y 394 en el grupo de gemcitabina sola (92 %). La mediana de SG para los pacientes con nab -paclitaxel más gemcitabina fue 8.7 meses (IC 95% 7,89 a 9,69) y con gemcitabina sola fue 6.6 meses (IC 95% 6,01 a 7,20) con una reducción del riesgo de muerte de 28% (HR 0,72; IC 95% 0,62 a 0,83, P < 0.001).



El seguimiento prolongado también identificó a los pacientes que sobrevivieron más de 24 meses en el grupo de tratamiento con nab -paclitaxel más gemcitabina, incluido el 4% de los pacientes que sobrevivieron al menos 36 meses y el 3% de los pacientes que sobrevivieron al menos 42 meses. Ningún paciente sobrevivió durante 36 meses en el grupo de tratamiento con gemcitabina sola.

Table 2. Overall survival rates: update as of May 9, 2013*

Time point	Survival rate, %	
	nab-P + Gem (n = 431)	Gem (n = 430)
6 months	66	55
12 months	35	22
24 months	10	5
36 months	4	0
40 months	3	0
42 months	3	0

*Gem = gemcitabine; nab-P = nab-paclitaxel.

²⁶ 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 Jan 31;107(2):dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413. PMID: 25638248. Available in: <https://academic.oup.com/jnci/article/107/2/dju413/902453?login=false>

Las **limitaciones** del estudio incluyen:

- No hubo resultados de calidad de vida.
- La adición de análisis post hoc y comparaciones múltiples que no estaban preespecificadas en el plan estadístico del estudio.
- Como todos los análisis de subgrupos post hoc, las comparaciones de SG en subconjuntos definidos por NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) y CA 19-9 (carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) fueron susceptibles a la posibilidad de hallazgos falsos.

Adicionalmente, es importante considerar que los autores de ambas publicaciones reciben honorarios por parte de la empresa desarrolladora del fármaco; así mismo, 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, 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.

Asimismo, el 7% de los pacientes del grupo de nab-paclitaxel más gemcitabina (Nab-P+G) y el 10% de los pacientes del grupo de gemcitabina sola, descontinuaron tratamiento por decisión propia. Debido a que el ensayo clínico es de etiqueta abierta, las razones para descontinuar 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.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

No se hallaron RS/MA de interés para el contexto clínico del presente informe.

7.2 Ensayos Clínicos Aleatorizados

Von Hoff et. Al (2013)²⁷

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior que se informaron con más frecuencia en el grupo de nab-paclitaxel-gemcitabina que en el grupo de gemcitabina fueron neutropenia, leucopenia, fatiga y neuropatía periférica (**Tabla 3**).

La sepsis (todos los grados) se informó con más frecuencia en el grupo de nab-paclitaxel-gemcitabina que en el grupo de gemcitabina (5% vs 2%), al igual que la neumonitis (4% vs 1%).

²⁷ 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. doi: 10.1056/NEJMoa1304369. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24131140; PMCID: PMC4631139. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631139/pdf/nihms-692594.pdf>

Table 3. Common Adverse Events of Grade 3 or Higher and Growth-Factor Use.*

Event	nab-Paclitaxel plus Gemcitabine (N = 421)	Gemcitabine Alone (N = 402)
Adverse event leading to death — no. (%)	18 (4)	18 (4)
Grade ≥3 hematologic adverse event — no./total no. (%)†		
Neutropenia	153/405 (38)	103/388 (27)
Leukopenia	124/405 (31)	63/388 (16)
Thrombocytopenia	52/405 (13)	36/388 (9)
Anemia	53/405 (13)	48/388 (12)
Receipt of growth factors — no./total no. (%)	110/431 (26)	63/431 (15)
Febrile neutropenia — no. (%)‡	14 (3)	6 (1)
Grade ≥3 nonhematologic adverse event occurring in >5% of patients — no. (%)‡		
Fatigue	70 (17)	27 (7)
Peripheral neuropathy§	70 (17)	3 (1)
Diarrhea	24 (6)	3 (1)
Grade ≥3 peripheral neuropathy		
Median time to onset — days	140	113
Median time to improvement by one grade — days	21	29
Median time to improvement to grade ≤1 — days	29	NR
Use of nab-paclitaxel resumed — no./total no. (%)	31/70 (44)	NA

Goldstein D et al (2015)²⁸

Nab-paclitaxel más gemcitabina pareció aumentar las tasas de neutropenia, leucopenia, fatiga, neuropatía periférica y diarrea de cualquier grado (**Tabla 5**). La adición de nab-paclitaxel no pareció aumentar sustancialmente las tasas de anemia o trombocitopenia de cualquier grado.

El número de pacientes que experimentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento relacionado con el tratamiento de grado 3 o superior fue de 326 (77%) en el nab-paclitaxel más gemcitabina y 205 (51%) en el brazo de gemcitabina sola. La frecuencia y la gravedad de los eventos adversos no se vieron influenciadas por el estado funcional inicial, como lo demuestran las tasas similares de eventos adversos entre pacientes con KPS 70 a 80 y KPS 90 a 100.

Se produjo neuropatía periférica de grado 3 en 71 pacientes (17 %) en el brazo de nab - paclitaxel más gemcitabina. De estos 71 pacientes, 31 (44 %) experimentaron una mejora de grado 1 o menos después de retrasar la dosis. La mediana de tiempo hasta la mejoría de la neuropatía de grado 1 o menos fue de 29 días, y el 44 % de los pacientes pudieron reanudar el tratamiento con nab-paclitaxel.

²⁸ 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 Jan 31;107(2):dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413. PMID: 25638248. Available in: <https://academic.oup.com/jnci/article/107/2/dju413/902453?login=false>

Table 5. Safety

Select adverse events	nab-P + Gem					Gem				
	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hematologic, n (%)										
All treated			n = 405*					n = 388		
KPS 90-100			n = 241					n = 241		
KPS 70-80			n = 164†					n = 146		
Neutropenia										
All treated	297 (73)	43 (11)	101 (25)	107 (26)	46 (11)	225 (58)	35 (9)	86 (22)	83 (21)	21 (5)
KPS 90-100	185 (77)	22 (9)	65 (27)	67 (28)	31 (13)	156 (65)	20 (8)	60 (25)	60 (25)	16 (7)
KPS 70-80	112 (68)	21 (13)	36 (22)	40 (24)	15 (9)	68 (47)	15 (10)	25 (17)	23 (16)	5 (3)
Leukopenia										
All treated	357 (88)	100 (25)	130 (32)	116 (29)	11 (3)	298 (77)	116 (30)	119 (31)	59 (15)	4 (1)
KPS 90-100	220 (91)	56 (23)	83 (34)	72 (30)	9 (4)	200 (83)	72 (30)	86 (36)	39 (16)	3 (1)
KPS 70-80	137 (84)	44 (27)	47 (29)	44 (27)	2 (1)	97 (66)	44 (30)	32 (22)	20 (14)	1 (1)
Thrombocytopenia										
All treated	302 (75)	169 (42)	81 (20)	43 (11)	9 (2)	272 (70)	162 (42)	73 (19)	29 (7)	8 (2)
KPS 90-100	191 (79)	105 (44)	50 (21)	28 (12)	8 (3)	179 (74)	108 (45)	49 (20)	19 (8)	3 (1)
KPS 70-80	111 (68)	64 (39)	31 (19)	15 (9)	1 (1)	93 (64)	54 (37)	24 (16)	10 (7)	5 (3)
Anemia										
All treated	393 (97)	104 (26)	233 (58)	52 (13)	4 (1)	374 (96)	136 (35)	189 (49)	43 (11)	6 (2)
KPS 90-100	236 (98)	69 (29)	139 (58)	25 (10)	3 (1)	235 (98)	93 (39)	109 (45)	30 (12)	3 (1)
KPS 70 - 80	157 (96)	35 (21)	94 (57)	27 (16)	1 (1)	139 (95)	43 (29)	80 (55)	13 (9)	3 (2)
Receipt of growth factors, n/N (%)										
ITT			110/431 (26)					63/430 (15)		
KPS 90-100			72/248 (29)					43/268 (16)		
KPS 70-80			38/179 (21)					20/161 (12)		
Nonhematologic, n (%)										
All treated			n = 421					n = 402 ^c		
KPS 90-100			n = 246					n = 248		
KPS 70-80			n = 174					n = 153		
Fatigue										
All treated	228 (54)	51 (12)	104 (25)	72 (17)	1 (<1)	147 (37)	53 (13)	67 (17)	26 (6)	1 (<1)
KPS 90-100	139 (57)	34 (14)	72 (29)	33 (13)	0	94 (38)	42 (17)	38 (15)	14 (6)	0
KPS 70-80	89 (51)	17 (10)	32 (18)	39 (22)	1 (1)	53 (35)	11 (7)	29 (19)	12 (8)	1 (1)
Peripheral neuropathy‡										
All treated	221 (52)	94 (22)	56 (13)	71 (17)	0	21 (5)	18 (4)	2 (<1)	1 (<1)	0
KPS 90-100	142 (58)	58 (24)	36 (15)	48 (20)	0	13 (5)	12 (5)	1 (<1)	0	0
KPS 70-80	79 (45)	36 (21)	20 (11)	23 (13)	0	8 (5)	6 (4)	1 (1)	1 (1)	0
Diarrhea										
All treated	157 (37)	82 (19)	51 (12)	24 (6)	0	53 (13)	34 (8)	16 (4)	3 (1)	0
KPS 90-100	99 (40)	54 (22)	30 (12)	15 (6)	0	32 (13)	19 (8)	10 (4)	3 (1)	0
KPS 70-80	58 (33)	28 (16)	21 (12)	9 (5)	0	21 (14)	15 (10)	6 (4)	0	0

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)²⁹

El CENAFyT, al 13 de julio de 2022, tiene registrado, a nivel global, 4,392 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo Nab-Paclitaxel.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron: mielosupresión, recuento de leucocitos disminuido, recuento de neutrófilos disminuido y trombocitopenia.

A nivel nacional no hay ningún reporte hasta la fecha de consulta en mención.

8. DATOS DE CONSUMO

En la base de datos del Ministerio de Salud (MINSA), no se ha reportado el consumo de Nab-Paclitaxel en el año 2021³⁰.

²⁹ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. ; [actualizado al 13 de julio de 2022, citado Julio 2022]. Disponible en <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

³⁰ Sistema Integrado de Suministro de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (SISMED). DIGEMID. Reporte de consumo de Productos Farmacéuticos de las IPRESS públicas del Ministerio de Salud. Enero-Diciembre 2021.

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

A continuación, una tabla comparativa de precios de las alternativas farmacoterapéuticas de interés para el presente informe:

Producto Farmacéutico	Dosis ³¹	Costo unitario S/.	Costo de tratamiento S/.	Fuente
Nab-Paclitaxel 5 mg/mL Inyectable	125 mg/m ² Día 1,8 y 15 (ciclo de 28 días)	3,535.00	Ciclo: 21,210.00 6 ciclos: 127,260.00	Solicitud emitida por INEN
Gemcitabina 1 g Inyectable	1 g/m ² Inicio: semanal x 7 ss, 1 ss descanso Luego: semanal x 3 semanas, 1 ss descanso	17.32	1er Ciclo: 138.56 6 ciclos: 658.16	Compra corporativa facultativa CENARES- 2020

10. RESUMEN

El cáncer pancreático se refiere al adenocarcinoma ductal pancreático primario, que representa >90% de todas las neoplasias pancreáticas. Se ha demostrado que el curso del cáncer de páncreas sigue un modelo de progresión lineal desde lesiones neoplásicas intraepiteliales pancreáticas preinvasivas hasta adenocarcinoma ductal invasivo. Otras dos lesiones precursoras bien definidas son la neoplasia mucinosa papilar intraductal y la neoplasia quística mucinosa.

El cáncer de páncreas es una enfermedad de mal pronóstico. Representa el 3.2% de los nuevos diagnósticos de cáncer en los EE. UU., pero es la tercera causa más común de muerte relacionada con el cáncer. En 2022, se estima que habrá 62,210 nuevos casos de cáncer de páncreas y 49,830 muertes en los EE. UU. En el Perú, el cáncer de páncreas ocupa el décimo segundo lugar en incidencia y el noveno en mortalidad, con una prevalencia a 5 años (todas las edades) de 3.59 por 100,000 personas.

El tratamiento se basa en la extensión de la enfermedad y el único tratamiento potencialmente curativo es la resección quirúrgica. El objetivo principal para los pacientes con enfermedad metastásica es la paliación. Estos pacientes tienen una supervivencia limitada que depende de la carga tumoral y el estado funcional en el momento de la presentación. La enfermedad metastásica se caracteriza por la evidencia de metástasis a distancia en el hígado, los pulmones o los huesos.

Nab-paclitaxel (Nab-pacli) contiene nanopartículas de un tamaño de aproximadamente 130 nm constituidas por paclitaxel unido a albúmina sérica humana, donde el paclitaxel está presente en estado amorfo, no cristalino. Paclitaxel es un fármaco antimicrotúbulos que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo su despolimerización. Esta estabilización inhibe la dinámica de reorganización normal de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares vitales en las fases mitótica e interfase.

³¹ Ryan D. Uptodate Inc. Initial systemic chemotherapy for metastatic exocrinepancreatic cancer. This topic last updated: Mar 25, 2022. Accessed julio 2022. Available in: www.uptodate.com



Nab-paclitaxel se encuentra registrado en la AEMPS y la FDA, indicado en combinación con gemcitabina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico.

Nab-paclitaxel Inyectable no se encuentra en 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2021), ni el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), bajo ninguna indicación.

Los sumarios incluidos en el análisis del presente informe, indican que en pacientes con PS 0-1, FOLFIRINOX (Recomendación fuerte) o mFOLFIRINOX (Recomendación débil); en pacientes con PS 0-2 o PS 0-1 con perfil de comorbilidad relativamente favorable, gemcitabina más paclitaxel ligado a albúmina (Recomendación fuerte); y en pacientes con mutaciones BRCA1/2 o PALB2 únicamente, gemcitabina más cisplatino (Recomendación débil).

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) incluidas en el análisis del presente informe indican que para pacientes con cáncer de páncreas metastásico, en tratamiento de primera línea se recomienda FOLFIRINOX (leucovorina, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino) para pacientes con un estado funcional ECOG de 0 a 1 (Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: fuerte); también gemcitabina más nab-paclitaxel se recomienda para pacientes que cumplen con todos los siguientes criterios: un ECOG PS de 0 a 1, un perfil de comorbilidad relativamente favorable y preferencia del paciente y un sistema de apoyo para terapia médica relativamente agresiva (Tipo: basado en evidencia, beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: intermedia; Fuerza de la recomendación: fuerte). La gemcitabina sola se recomienda para pacientes que tienen un ECOG PS de 2 o un perfil de comorbilidad que excluye regímenes más agresivos y que desean seguir una terapia dirigida contra el cáncer.

Las ETS incluidas en el análisis del presente informe refieren que en base a los resultados del 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 previo. Así mismo, que la combinación nab-paclitaxel más gemcitabina no es menos efectivo que FOLFIRINOX y similarmente efectivo que gemcitabina más capecitabina (aunque los resultados fueron inciertos). NICE y SMC recomendaron la cobertura del medicamento, considerando criterios de end-of-life y un descuento pactado en el esquema de acceso del paciente, que permita alcanzar la costo efectividad en sus sistemas sanitarios.

Respecto a la evidencia de eficacia comparativa, según los resultados del ensayo MPACT o CA046 (Von Hoff et. al, 2013), en cuanto a la sobrevida global (SG), la diferencia fue modesta, nab-paclitaxel más gemcitabina con 8.5 meses ([IC 95% 7,89 a 9,53], y gemcitabina con 6.7 meses (IC 95% 6,01 a 7,23) con una reducción de riesgo de muerte del 28% (HR 0.72; IC 95% 0.62 a 0,83; P<0,001). En cuanto a la sobrevida libre de progresión (SLP), la diferencia también fue modesta, nab-paclitaxel más gemcitabina con 5.5 meses (IC 95% 4,5 a 5,9), y gemcitabina con 3.7 meses (IC 95% 3,6 a 4,0) con una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte de del 31% (HR 0,69; IC 95% 0,58 a 0,82; P<0,001).

Este estudio no reportó resultados de calidad de vida. La adición de análisis post hoc y comparaciones múltiples que no estaban preespecificadas en el plan estadístico del estudio. Debido a que el estudio es de etiqueta abierta, 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.

Respecto a la evidencia de seguridad comparativa, según los resultados del ensayo MPACT o CA046, los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior que se informaron con más frecuencia en el grupo de nab-paclitaxel-gemcitabina que en el grupo de gemcitabina fueron neutropenia, leucopenia, fatiga y neuropatía periférica. La sepsis (todos los grados) se informó con más frecuencia en el grupo de nab-paclitaxel-gemcitabina que en el grupo de gemcitabina (5 % frente a 2 %), al igual que la neumonitis (4 % frente a 1 %).

El costo del medicamento solicitado (Nab-Paclitaxel 5 mg/mL Inyectable) es de S/. 3,535.00 soles, siendo un costo por ciclo de S/ 21,210.00 soles; lo cual es altamente costoso comparado con la quimioterapia convencional (Gemcitabina 1 g Inyectable) que corresponde a S/. 17.32 soles. En ese sentido, la adquisición de este medicamento, tendría un alto impacto financiero en las entidades públicas de salud, con lo que se tendría que dejar de invertir en otras tecnologías más costo-efectivas para la población.

11. CONCLUSION

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Nab-paclitaxel 5 mg/mL Inyectable, en asociación con gemcitabina, para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de páncreas avanzado; el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



**ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información****SUMARIOS**

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Best practice	("pancreatic cancer" OR "adenocarcinoma of pancreas") AND "metastatic"	01
Dynamed	("pancreatic cancer" OR "adenocarcinoma of pancreas") AND "metastatic"	01
UpToDate	("pancreatic cancer" OR "adenocarcinoma of pancreas") AND "metastatic"	01

GUIAS DE PRACTICA CLINICA

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	("pancreatic cancer" OR "adenocarcinoma of pancreas") AND "metastatic"	01
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	("pancreatic cancer" OR "adenocarcinoma of pancreas") AND "metastatic"	01
ASCO	("pancreatic cancer" OR "adenocarcinoma of pancreas") AND "metastatic"	01

EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
IETSI	("pancreatic cancer" OR "adenocarcinoma of pancreas") AND "metastatic"	01
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	("pancreatic cancer" OR "adenocarcinoma of pancreas") AND "metastatic"	01
SMC	("pancreatic cancer" OR "adenocarcinoma of pancreas") AND "metastatic"	01



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

ESTUDIOS PRIMARIOS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	Árbol de búsqueda Resultados	<p style="text-align: center;">RS/MT 00 resultados</p> <p style="text-align: center;">02 ECA - Von Hoff et. Al (2013) - Goldstein D et al (2015)</p>
	<p>("Pancreatic Neoplasms"[Mesh] OR "Adenocarcinoma of the Pancreas" OR "pancreatic cancer" OR "Pancreatic cancer, adult" [Supplementary Concept]) AND ("metastatic") AND ("nab-paclitaxel" OR "abraxane" OR "nanoparticle albumin-bound paclitaxel" OR "paclitaxel protein-bound particles") AND ("gemcitabine") AND ("overall Survival" OR "Progression-free survival " OR "adverse events" OR "quality of life")</p> <p>Fecha de búsqueda: julio 2022 Resultados: 283 Humanos: 227</p> <p><i>Filters applied:</i> <i>Meta-Analysis, Systematic Review: 07</i> <i>Randomized Controlled Trial: 42</i></p>	

