

PACLITAXEL ALBÚMINA

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Abraxane®
Presentaciones: Paclitaxel 100mg vl.
Laboratorio: CELGENE S.L.
Precio adquisición: Abraxane 100mg E/1 PVL+IVA=230.88 €
Grupo Terapéutico: ATC: L01CD01

2.- Solicitud:

Dr Juan de la Haba Rodriguez. FEA Oncología Médica. Fecha solicitud: 23 de Febrero 2012.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

Los regímenes basados en antraciclinas y/o taxanos son el tratamiento de elección en primera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico que no tienen tumor hormono-sensible para las pacientes sintomáticas y para aquellas que presentan enfermedad progresiva rápida. Las pacientes con recidivas en un plazo superior a 12 meses después del tratamiento basado en antraciclinas podrían recibir quimioterapia basada en antraciclinas pero sólo hasta un nivel acumulado de dosis de doxorubicina de 450-550mg/m² y de epirubicina de 800-1000mg/m². Abraxane®, está indicado en monoterapia en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en pacientes adultos en los que haya fracasado el tratamiento en primera línea de la enfermedad metastásica y para los que no esté indicada la terapia estándar con antraciclinas. Dentro de la indicación aprobada para España seleccionaremos como candidatos a tratamiento aquellas situaciones en las que el producto supone un valor añadido con respecto a las otras opciones terapéuticas: reacción alérgica a taxanos, neuropatía previa y reacción-toxicidad cutánea.

3.2.-Resumen del informe

Nab-paclitaxel se presenta como alternativa al paclitaxel solución para aquellas pacientes con cáncer de mama metastásico con tumor no hormono-sensible y que no responden al tratamiento con antraciclinas, y para las que el paclitaxel solución no sería una alternativa posible.

Nombre	Paclitaxel-albúmina	Paclitaxel
Presentación	Abraxane 5 mg/ml polvo para suspensión para perfusión, vial de 100 mg	Paclitaxel 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión, viales de 30, 100, 150 y 300 mg
Posología	260 mg/m ² durante 30 min / 3 semanas	175 mg/m ² durante 3h / 3 semanas
Características diferenciales	<ul style="list-style-type: none">- No necesita premedicación.- Tiempo de infusión de 30 minutos sin necesidad de utilizar filtros.- Presenta un volumen de distribución más rápida, alcanzándose mayores concentraciones en el tejido tumoral.- Más costoso.	<ul style="list-style-type: none">- Requiere premedicación con corticoides, antihistamínicos.- Tiempo de infusión de 3 horas y empleo de un sistema de filtro.

Puesto que los resultados de eficacia y seguridad de ambos fármacos son muy parecidos con un coste muy superior para Abraxane®, la utilización de este fármaco queda limitada a las situaciones propuestas por el solicitante, fundamentalmente los casos de reacciones alérgicas.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

AEMyPS y EMEA (11/01/2008): Paclitaxel albúmina (paclitaxel-nab) en monoterapia está indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en pacientes en lo que haya fracasado el tratamiento en primera línea de la enfermedad metastásica y para los que no esté indicada la terapia estándar con antraciclinas.

FDA (01/07/2005): paclitaxel-nab en monoterapia está indicado en el tratamiento del Cáncer de mama metastásico en pacientes en lo que haya fracasado el tratamiento en primera línea de la enfermedad metastásica o los que hayan recaído en los 6 meses siguientes y para los que no esté indicada la terapia estándar con antraciclinas.

Mecanismo de acción.

El paclitaxel unido a albúmina es un agente antineoplásico de tipo diterpenoide, derivado del núcleo del taxeno. Actúa como citostático, al promover la formación de los microtúbulos celulares anómalos, y estabilizar la estructura de éstos. Así, es capaz de inhibir la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando el proceso de mitosis.

Contiene nanopartículas constituidas por paclitaxel unido a albúmina sérica humana, donde el paclitaxel está presente en estado amorfo, no cristalino. Estudios in vitro han demostrado que la presencia de albúmina favorece el transporte de paclitaxel a través de las células endoteliales. Se cree que la potenciación de este transporte endotelial está mediada por el receptor de albúmina, glicoproteína 60 (gp-60), y que se produce una acumulación de paclitaxel en el área del tumor debido a la proteína de unión a la albúmina SPARC (proteína ácida secretada rica en cisteína).

Las concentraciones intratumorales de paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel) son superiores a las conseguidas con el paclitaxel habitual. Esto es debido a la presencia de receptores de albúmina en la membrana celular, el aumento de necesidades de nutrientes como la albúmina por las células tumorales y la falta de micelas secuestrantes de Cremophor. Tiene una distribución en tejidos más rápida y un AUC menor, lo que quizás explique la menor neutropenia observada, así como un aumento de la neuropatía periférica. Las reacciones de hipersensibilidad no son probables al no llevar disolventes.

Posología

La dosis recomendada de Abraxane es de 260 mg/m² administrada por vía intravenosa durante 30 minutos, ciclos cada 3 semanas.

Ajuste de la dosis durante el tratamiento:

En los pacientes con neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$ durante ≥ 1 semana) o neuropatía sensorial grave durante el tratamiento, la dosis debe reducirse a 220 mg/m² en los ciclos sucesivos. Tras la aparición de un nuevo episodio de neutropenia grave o de neuropatía sensorial grave, debe efectuarse una nueva reducción de la dosis a 180 mg/m². La administración del fármaco no debe reanudarse hasta que el recuento de neutrófilos sea $<1,5 \times 10^9/L$. En caso de neuropatía sensorial de grado 3, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta la resolución a grado 1 ó 2, y a continuación reducir la dosis para todos los ciclos sucesivos.

Preparación.

Paclitaxel-nab se presenta como polvo liofilizado estéril que debe ser reconstituido antes de su administración con 20 ml de cloruro sódico (0,9%) obteniéndose una concentración de 5 mg/ml. No es necesario el uso de envases para solución o de conjuntos de material de administración específicos libres de DEHP para preparar o administrar perfusiones de paclitaxel-nab. No deben utilizarse filtros en línea. La solución reconstituida tiene una estabilidad de 8 horas a temperatura ambiente.

Farmacocinética.

Tras la administración intravenosa de una dosis de 260 mg/m², se alcanzó una concentración máxima de 23µg/ml y siendo el tiempo para alcanzar dicha concentración de 0,36 horas. El área bajo curva fue de 14,8µg/h/ml. No se produjo acumulación de la dosis con ciclos múltiples de tratamiento.

Distribución: Presenta una extensa distribución extravascular y/o unión a tejidos. El volumen medio de distribución es de 632 l/m², con una eliminación bifásica. No cruza la barrera hemoencefálica y el grado de unión a proteínas plasmáticas es del 89-98%.

Metabolismo: **Extenso metabolismo hepático** mediante las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4. No se forman metabolitos activos.

	Niveles GOT (AST)	Niveles Bilirrubina	Dosis
Leve	<10 x ULN	>ULN a <1,25 x ULN	260 mg/m ²
Moderada	<10 x ULN	1,26 a 2,0 x ULN	200 mg/m ²
Severa	<10 x ULN >10 x ULN	2,01 a 5,0 x ULN >5,0 x ULN	130 mg/m ² Contraindicado

Los pacientes con IH grave no deben ser tratados con paclitaxel-nab.

Excreción: El 20% es excretado en heces y el 4% inalterado en orina. La semivida de eliminación es de 27 horas. El aclaramiento plasmático es de 15-17, 7 L/h/m².

5.- Evaluación de la eficacia

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA (2007) y del informe CEDER de la FDA (última revisión de 2009), en los que se describe 1 ensayo pivotal fase III (Gradishar et al, 2005) y 2 estudios fase II (Ibrahim et al, 2005 y CA002-0LD, no publicado).

Se realizó búsqueda bibliográfica en Medline encontrándose dos estudios de interés: Henderson et al 2007 y Blum et al 2007.

No se han encontrado más ensayos de eficacia en las condiciones solicitadas, a pesar de haberse aprobado hace varios años.

Sí se han realizado numerosos estudios en otras indicaciones (pulmón, ovario, próstata, melanoma, cabeza y cuello, stent y edema macular), en combinación (con gemcitabina, bevacizumab o docetaxel) y en tratamiento neoadyuvante.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

- El estudio de Ibrahim (2005), es un estudio fase II sin comparador en pacientes con cáncer de mama metastásico. Se administra nab-paclitaxel 300 mg/m² cada tres semanas, obteniendo unas tasas de respuesta totales de 47.6%, siendo del 64% en 1ª línea y 21% en 2ª línea, con diferencia estadísticamente significativa. La mediana del tiempo hasta la progresión fue 26,6 semanas, y la mediana de la supervivencia fue de 63,6 semanas.

- En el otro estudio fase II recogido en el informe EPAR se administran 175 mg/m² de nab-paclitaxel cada 3 semanas. Las tasas de respuesta en la lesión diana fueron 39,5% (IC95% 24,9%, 54,2%) en todos los pacientes, 42,9% para los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, 36,4% para los que sí las habían recibido y 44,8% para los pacientes que recibían nab-paclitaxel en primera línea.

- El estudio fase II de Henderson (2007) concluye que la administración semanal de nab-paclitaxel es más efectiva y segura que la administración cada 3 semanas y que docetaxel trisemanal.

- El estudio fase II de Blum (2007) afirma que la administración de 100 mg/m² semanales de nab-paclitaxel tiene la misma actividad antitumoral que la dosis de 125 mg/m², con un mejor perfil de seguridad.

Tabla 1. Referencia4: 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 pacientes: 460.

El 97% de las pacientes era de origen caucasiano con una edad media de 53 años. El 64% tenía alguna alteración del estado funcional (ECOG 1 ó 2) al comienzo del ensayo; el 79% presentaba metástasis visceral y el 76% tenía > 3 puntos de metástasis. El 14% de las pacientes no había recibido quimioterapia previa, el 27% había recibido quimioterapia sólo como tratamiento adyuvante, el 40% como tratamiento metastásico y el 19% como tratamiento adyuvante y metastásico. El 59% de las pacientes recibió el medicamento de estudio como terapia en segunda o superiores líneas y el 77% había recibido tratamiento previo con antraciclinas.

-Diseño: Fase III, randomizado, abierto, multicéntrico, controlado, de no inferioridad. Estratificado por uso previo de antraciclinas

-Tratamiento grupo activo: 260 mg/m² de paclitaxel-nab administrados durante 30 minutos por vía intravenosa cada 3 semanas sin premedicación, para evitar reacciones de hipersensibilidad, ni sistemas de infusión específicos. Se permitieron hasta dos reducciones de dosis de 40 mg/m² cada una respecto de la dosis inicial de 260mg/m².

-Tratamiento grupo control: 175 mg/m² de paclitaxel administrados durante 3 horas por vía intravenosa cada 3 semanas. Se requirió premedicación y sistemas de infusión especiales.

-Criterios de inclusión: mujeres mayores de 18 años, no embarazadas ni en periodo de lactancia, con cáncer de mama metastásico y expectativas de supervivencia superiores a las 12 semanas. Las mujeres debían ser candidatas a ser tratadas con paclitaxel en monoterapia y no haber recibido previamente paclitaxel o docetaxel para la enfermedad metastásica. No debían presentar recaída de la enfermedad durante al menos un año desde el último tratamiento en adyuvancia con paclitaxel o docetaxel y sin otras enfermedades malignas en los 5 años previos al estudio.

-Criterios de exclusión: Pacientes con evidencia de metástasis cerebral activa, ECOG >2, mujeres tratadas con terapia hormonal en las 2 semanas previas o quimioterapia, inmunoterapia u otro medicamento de ensayo en las 4 semanas previas a la administración de la 1ª dosis de estudio. Tampoco se incluyeron a pacientes con neuropatía periférica preexistente o hipersensibilidad al fármaco de estudio o sus excipientes.

-Pérdidas: El 8% de los pacientes del grupo de nab-paclitaxel, y el 3% en el grupo control. Las pérdidas fueron por desviaciones del protocolo y por pacientes que sólo recibieron una dosis en el estudio.

-Tipo de análisis: Para el resto (454 pacientes, 99%) se realizó un análisis por intención de tratar.

Resultados de eficacia

Variable evaluada en el estudio	Paclitaxel-nab 260 mg/m ² (N 229)	Paclitaxel 175 mg/m ² (N 225)	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
Variable principal: % pacientes con respuesta completa o parcial de la lesión diana según RECIST					
- Según Evaluación Investigador	31.4 %	16.4 %	15.0 % (IC95 : 7.3 % a 22.7 %)	<0,001	7 (5 a 14)
-Según Evaluación Independiente	21.0 %	7.6 %	13.4 % (IC95 : 6.2 % a 20.6 %)	0.001	8 (5 a 17)
- Según Evaluación Conciliada	24.0 %	11.1 %	12.9 % (IC95 : 6,0 % a 19.8 %)	<0,001	8 (6 a 17)
- Análisis de superioridad en 1ª línea de tratamiento	34.0 % (97 pac)	18.0 % (89 pac)	16 % (IC95 : 3.7 % a 28.4 %)	0.013	7 (4 a 28)
ORR (overall response rate)*†	33.2 %	18.7 %	14.5 % (IC95 : 6.6 % a 22.5 %)	0.001	7 (5 a 16)

Resultados secundarios

Variable evaluada en el estudio	Nab-paclitaxel (229 pac iniciales)	Paclitaxel habitual (225 pac iniciales)	Diferencia de medianas	p
TTP (time to tumor progression), en semanas (inv)	21.9	16.1	5.8	0.030
TTP (time to tumor progression), en semanas (reconc)	16.6	15.4	1.2	0.016

- 1ª línea(inv)	28.4 (97 pac)	21.1 (89 pac)	7.3	0.056	
- 2ª o posteriores líneas (inv)	19.4 (132 pac)	16.1 (136 pac)	3.3	0.199	
Mediana de supervivencia (semanas)	65.0	55.3	9.3	0.322	
- 1ª línea	71.0 (97 pac)	77.9 (89 pac)	- 6.9	0.264	
- 2ª o posteriores líneas	56.4 (132 pac)	46.7 (136 pac)	9.7	0.020	
PFS (semanas)	22.7	16.6	6.1	0.003	
- 1ª línea	23.7 (97 pac)	19.7 (89 pac)	4	0.173	
- 2ª o posteriores líneas	20.6 (132 pac)	16.1 (136 pac)	4.5	0.01	
Calidad de vida				NS†	

NS: no estadísticamente significativa.

- Relevancia clínica de los resultados:

- La variable principal es el porcentaje de pacientes con respuesta total o parcial de la lesión diana. Se basa en los criterios RECIST, que miden el tamaño del tumor en imágenes radiológicas. De los resultados obtenidos en el análisis de superioridad realizado en 1ª línea de tratamiento, se puede concluir que el tratamiento ensayado es superior al control en cuanto a esta variable en 1ª línea.
- ORR es superior en el grupo de nab-paclitaxel, con diferencia estadísticamente significativa.
- El TTP es mayor con nab-paclitaxel, pero, aunque la diferencia es estadísticamente significativa, es sólo de 1,2 semanas.
- La supervivencia es favorable a nab-paclitaxel con diferencia estadística sólo en 2ª o posteriores líneas (9,7 semanas). En 1ª línea la supervivencia es menor, sin significancia estadística.
- La PFS es también superior en el grupo nab-paclitaxel, no significativa en primera línea y sí en 2ª o posteriores (20.6 vs 16.1 semanas)
- No existen diferencias en cuanto a calidad de vida.

6.- Evaluación de la seguridad

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En el ensayo fase III, los abandonos por efectos adversos, las reducciones de dosis y los aplazamientos de tratamiento fueron del 4% en el grupo nab-paclitaxel y 7% en el grupo control, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de los efectos adversos más frecuentes, los más graves y aquéllos en que se encuentran diferencias significativas. Los efectos adversos más frecuentes en ambos grupos (más del 30% de los pacientes) fueron alopecia, neuropatía sensorial, astenia, neutropenia y artralgia. Las reacciones adversas más graves fueron neutropenia, eventos relacionados con la enfermedad, elevación de GGT, neutropenia febril e infección. Se presentan diferencias significativas entre ambos grupos en los casos siguientes: neuropatía sensorial, neutropenia, diarrea, náuseas, vómitos, rubor e hiperglucemia.

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.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Nab-paclitaxel N (229 pac)	Paclitaxel habitual N (225 pac)	RAR (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)
- Dermatológico: Alopecia	90%	94%	-4% (IC95 : -8% a 2%)	0.224	30
- Neurológico: Neuropatía sensorial	71%	56%	15% (IC95 : 7% a 24%)	0.001	7 (5 a 15)
- Síntomas constitucionales: Astenia	47%	38%	9% (IC95 : 0% a 18%)	0.058	12
- Sangre/Médula ósea: Neutropenia	34%	49%	-15% (IC95 : -24 % a -6%)	0.002	7 (5 a 17)
- Dolor: Artralgia	35%	33%	2% (IC95 : -7% a 10%)	0.767	63
- Relacionados con Cáncer	3%	4%	-1% (IC95 : -4% a 3%)	0.810	198
- Hepático: GGT	4%	3%	1% (IC95 : -2% a 5%)	0.601	80
- Infección/Neutropenia febril: Infección	2%	3%	1% (IC95 : -4% a 2%)	0.541	109
- Infección/Neutropenia febril: Neutropenia febril	2%	1%	1% (IC95 : -2% a 3%)	>0.99	242
- Gastrointestinal: Diarrea	26%	15%	11% (IC95 : 4% a 19%)	0.002	9 (6 a 24)
- Gastrointestinal: Náuseas	30%	21%	9% (IC95 : 1% a 17%)	0.041	12 (6 a 126)
- Gastrointestinal: Vómitos	18%	10%	8% (IC95 : 2 % a 15%)	0.010	12 (7 a 46)
- Dermatológico: Rubor	3%	14%	-11% (IC95 : -17% a -7%)	0.001	9 (7 a 16)
- Metabólico: Hiperglucemia	1%	7%	-5% (IC95 : -9% a -2%)	0.003	19 (12 a 56)

-En el análisis por subgrupos, los eventos adversos fueron similares en los pacientes menores y mayores de 65 años.

-3% de los pacientes en el grupo nab-paclitaxel y 4% en el grupo control fallecieron durante el estudio. En todos los casos la muerte fue debida a la progresión del cáncer de mama. Una muerte en el grupo control fue considerada como posiblemente relacionada con el tratamiento.

-Nab-paclitaxel presentó, con relevancia estadística, mayor incidencia que el grupo control de neuropatía sensorial y de efectos adversos gastrointestinales. Ocasionó menos rubor, hiperglucemia y neutropenia, aunque esto no se tradujo en una reducción de las infecciones o de la neutropenia febril. También se ha observado que la recuperación de la neuropatía es mejor con nab-paclitaxel que con paclitaxel, aunque no se ha evaluado específicamente.

7.- Evaluación del coste

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas

	Nab- Paclitaxel (Abraxane®) vial de 100 mg	Paclitaxel (Paclitaxel Hospira) vial de 300 mg
Precio unitario (PVL+ IVA)	230.88 €	31.95 €
Posología (S.C 1.6)	260mg/m ² c/21D	175mg/m ² c/21D
Coste Ciclo	960.46 €	29.82 €
Coste tratamiento hasta progresión o tratamiento/año	5762.76 € (6 ciclos)	149.1€ (5 ciclos)
Coste incremental	+ 5613.66 €	-

Costes asociados: el paclitaxel-nab no requiere premedicación para evitar reacciones de hipersensibilidad ni tampoco sistemas de infusión específicos.

Además, el paclitaxel-nab se administra en 30 minutos y el paclitaxel basado en solventes se administra en 3 horas, por lo que sería necesario tener en cuenta el tiempo que el paciente permanece en hospital de día (costes de enfermería y tiempo de ocupación de sillones).

8.- Área de conclusiones

- Los resultados indican que los pacientes con cáncer de mama metastásico tratados con nab-paclitaxel en 2ª o posteriores líneas tienen mayor supervivencia (9,7 semanas) que paclitaxel habitual. En los pacientes que recibieron nab-paclitaxel en 1ª línea, se observó diferencia en la variable principal, pero se observó una menor supervivencia. Su uso no está aprobado en 1ª línea, a diferencia de paclitaxel habitual. Sin embargo, los resultados analizados en conjunto son algo confusos.
- Además, la pauta semanal de paclitaxel demostró también diferencia en la supervivencia en los pacientes con respecto a la pauta trisemanal; se necesitaría pues comparar con esta pauta semanal.
- Nab-paclitaxel presentó, con relevancia estadística, mayor incidencia que el grupo control de neuropatía sensorial y de efectos adversos gastrointestinales. Ocasionó menos neutropenia rubor e hiperglucemia; esta reducción de toxicidad podría deberse al mayor aclaramiento plasmático del paclitaxel-nab comparado con el paclitaxel convencional aunque esto no se traduce con una disminución de la neutropenia febril e infecciones.
- Otros aspectos: nab-paclitaxel no necesita premedicación, la duración de la perfusión es menor que en paclitaxel habitual, pero el tiempo de preparación es mayor.
- Desde la Comisión de Farmacia se concluye que nab-paclitaxel presenta un perfil de eficacia y de seguridad semejante frente al paclitaxel del que disponemos actualmente, como tratamiento de segunda línea en CMM con un coste superior, por lo que su aprobación se limita a la indicación que propone el solicitante.

9.- Bibliografía

Ficha técnica de EMEA, Disponible en:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/abraxane/H-778-PI-es.pdf>

Ficha FDA. Disponible en:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021660s022lbl.pdf

PACLITAXEL-nab en Cáncer de Mama Metastático. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Junio de 2010

Nukad K. Ibrahim, Brian Samuels y cols. Multicenter Phase II Trial of ABI-007, and Albumin-Bound Paclitaxel, in Women With Metastatic Breast Cancer. J. Clin Oncol 23:6019-6026.

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.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (V.2.2010). Disponible en:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

La Revue Prescrire. Septiembre 2008 (28) nº 299. Pág 650.

Egardo Rivera, MD. Management of Metastasis Breast Cancer. Monotherapy Options for Patients Resistant to Anthracyclines and Taxanes. Am J Clin Oncol 2010; 33:176-185.

Dranitsaris G, Cotrell W. y cols. Economic analysis of albumin-bound paclitaxel for the treatment of metastatic breast cancer. J. Oncol Pharm Practice 8(2009) 15:67-68.