

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-330/V1/07012025

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de irinotecán liposomal pegilado (Onivyde®) en primera línea del cáncer de páncreas metastásico

Fecha de publicación: 7 de enero de 2025

## Índice

Introducción.....	1
Irinotecan liposomal pegilado (Onivyde®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Objetivo principal.....	4
Objetivos secundarios.....	5
Variables exploratorias.....	5
Seguridad.....	6
Discusión.....	7
Conclusión.....	9
Grupo de expertos.....	10
Anexo.....	11
Referencias.....	18

## Introducción

El cáncer de páncreas es actualmente el cuarto tumor maligno más frecuente en tasas de mortalidad por tipo de cáncer tanto en hombres como mujeres, en población europea. Se espera que el número de casos se incremente en un 4% en mujeres y un 1,6% en hombres durante el 2024 (1). La esperanza media de vida a los 5 años ha aumentado progresivamente, encontrándose actualmente en un 12,8% (2), representando un 8,5% de la mortalidad por cáncer.

La detección temprana es infrecuente. La mayor parte de los pacientes al diagnóstico presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica, lo que explica que el cáncer de páncreas haya presentado casi tantas muertes en 2022 (467.005) como casos diagnosticados (510.566) en el mundo durante el mismo año (3). La mejora en las técnicas quirúrgicas que incluyen resecciones y reconstrucciones arteriales y venosas también ha permitido que continúe aumentando el porcentaje de pacientes que al diagnóstico son candidatos a cirugía con intención curativa, sin embargo únicamente son un 10-20% de los pacientes al diagnóstico (4). En este escenario más favorable, la supervivencia a los 5 años es cercana al 44% (2).



En los pacientes con enfermedad metastásica y buen estado general existen dos opciones terapéuticas que se consideran standard de tratamiento: gemcitabina + nab-Paclitaxel o FOLFIRINOX (ácido folínico [AF] + 5-fluoruracilo [5-FU] + irinotecán + oxaliplatino).

En 2011 se publicaba el estudio francés ACCORD/11 (5) que evaluaba el uso de FOLFIRINOX frente a gemcitabina en monoterapia, que era el estándar de tratamiento en ese momento. En este ensayo clínico fase III se incluyeron pacientes adultos con cáncer de páncreas metastásico con buen estado general (ECOG 0-1) y hasta un máximo de 75 años de edad. El objetivo principal del estudio era demostrar una mejora en la supervivencia global (SG) de los pacientes, lo cual se demostró con un Hazard Ratio (HR) de 0,57 (intervalo de confianza al 95% [IC95%] 0,45 – 0,73  $p < 0,001$ ). La mediana de supervivencia en el brazo de FOLFIRINOX fue de 11,1 meses (IC95% 9 – 13,1) y en el brazo de gemcitabina de 6,8 meses (IC95% 5,5 – 7,6). Sin embargo, esta mejora en la supervivencia global también se acompañó de un peor perfil de toxicidad para la combinación de FOLFIRINOX, con una mayor frecuencia estadísticamente significativa de neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, diarrea, neuropatía sensorial y niveles elevados de transaminasas.

Esta elevada toxicidad motivó a la búsqueda de modificaciones en el esquema FOLFIRINOX que resultasen mejor toleradas. Entre los ensayos clínicos publicados destaca un estudio fase II de Ozaka et al (6), en el cual disminuye la dosis de irinotecán y se elimina el bolus de 5-FU, obteniendo un mejor perfil de seguridad y una eficacia similar a la obtenida en el fase III ACCORD/11. Este esquema de FOLFIRINOX modificado (mFOLFIRINOX) fue entonces adoptado en múltiples ensayos clínicos posteriores e incorporado a la práctica clínica.

En 2013 se publicaba un ensayo clínico fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico, que evaluaba el uso de gemcitabina en combinación con nab-Paclitaxel frente a gemcitabina en monoterapia (7). Se incluyeron un total de 861 pacientes adultos con cáncer de páncreas metastásico sin límite de edad y con una puntuación en la escala Karnofsky  $\geq 70$ . El objetivo principal del estudio era la supervivencia global, que resultó a favor del brazo de nab-Paclitaxel y gemcitabina con un HR 0,72 (IC95% 0,62 – 0,83  $p < 0,001$ ). La mediana de supervivencia en el brazo de nab-Paclitaxel fue de 8,5 meses (IC95% 7,85 – 9,53) y la de gemcitabina en monoterapia fue de 6,7 meses (IC95% 6,01 – 7,23). Los pacientes que recibieron nab-Paclitaxel presentaron efectos adversos graves con mayor frecuencia, siendo la diferencia estadísticamente significativa en el caso de neutropenia, leucopenia, fatiga, neuropatía periférica y diarrea.

Desde la publicación de estos ensayos clínicos, el uso de gemcitabina en monoterapia se reserva para pacientes no candidatos a alguna de estas dos combinaciones que han demostrado mayor eficacia. Sin embargo, actualmente no se dispone de comparaciones directas entre FOLFIRINOX y nab-Paclitaxel en combinación con gemcitabina.

## Irinotecán liposomal pegilado (Onivyde®)

Desde 2016, irinotecán liposomal pegilado está indicado en combinación con 5-FU y AF para el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico en pacientes adultos que han progresado tras un tratamiento basado en gemcitabina. Recientemente, en abril de 2024, irinotecán liposomal pegilado obtiene una nueva indicación en combinación con oxaliplatino, 5-FU y AF para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico (8).

Irinotecán liposomal pegilado se presenta en viales de 10 mL, con una concentración de 4,3 mg/mL en concentrado para dispersión para perfusión. Actualmente, la concentración de irinotecán se expresa como base anhidra libre (4,3 mg/mL) y no como hidrócloruro de irinotecán trihidrato (5 mg/mL), lo cual es importante tener en cuenta para evitar errores de dosificación. El concentrado se debe diluir antes de su administración y administrarse como perfusión intravenosa única durante 90 minutos (8).

Irinotecán liposomal pegilado, oxaliplatino, AF y 5-FU (NALIRIFOX) deben administrarse en orden consecutivo. La dosis recomendada de irinotecán liposomal pegilado es de 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 90 minutos, seguidos de

oxaliplatino 60 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 120 minutos, seguidos de 400 mg/m<sup>2</sup> de AF por vía intravenosa durante 30 minutos, seguidos de 2.400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU por vía intravenosa durante 46 horas. Esta pauta debe administrarse cada 2 semanas.

Si no se tolera bien el tratamiento con oxaliplatino se puede interrumpir y se puede continuar con el tratamiento con irinotecán liposomal pegilado + 5-FU/AF.

En los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1\*28, la dosis de inicio recomendada de irinotecán liposomal pegilado permanece sin cambios y se mantienen en 50 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía intravenosa durante 90 minutos (8).

## Farmacología

El principio activo es irinotecán (inhibidor de la topoisomerasa) encapsulado en una vesícula bicapa lipídica o liposoma. Irinotecán es un derivado de la camptotecina. Las camptotecinas actúan como inhibidores específicos de la enzima ADN-topoisomerasa I. Irinotecán es metabolizado por la carboxilesterasa a su metabolito activo, el SN-38, uniéndose ambos de forma reversible al complejo ADN-topoisomerasa I y produciendo lesiones en el ADN monocatenario que bloquean la horquilla de replicación y son responsables de la citotoxicidad. El SN-38 es aproximadamente 1.000 veces más potente que irinotecán como inhibidor de la topoisomerasa I (8).

Estas características de la formulación permitirían una mejor liberación del fármaco al tumor, una mayor persistencia a nivel sistémico y un requerimiento de dosis menores durante el tratamiento (9).

## Eficacia

Los datos de eficacia de irinotecán liposomal pegilado en combinación con oxaliplatino, AF y 5-FU en primera línea del cáncer de páncreas metastásico proceden del ensayo clínico pivotal NAPOLI-3 (10,11).

El estudio NAPOLI-3 es un ensayo clínico fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico en el que se evalúa la eficacia y seguridad de NALIRIFOX frente a nab-Paclitaxel con gemcitabina como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de páncreas metastásico. La variable principal del estudio fue la supervivencia global y como variables secundarias se incluyeron supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador y tasa de respuesta global (TRG).

Se incluyeron pacientes con recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 2.000/\text{mm}^3$ , recuento plaquetario  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ , hemoglobina  $\geq 9$  g/dL, buena función hepática evidenciada por bilirrubina total sérica  $\leq 1.5x$  el límite superior de normalidad (LSN) y transaminasas  $\leq 2.5x$  LSN ( $\leq 5x$  si metástasis hepáticas), una adecuada función renal con un aclaramiento de creatinina  $>30$  mL/min y electrocardiograma sin alteraciones. Los pacientes debían presentar una o más metástasis (pero excluidos aquellos con metástasis en el sistema nervioso central) sin tratamiento previo en el estado metastásico (exceptuando radioterapia paliativa). Aquellos pacientes que hubiesen recibido tratamiento en el entorno adyuvante podían incluirse si habían pasado al menos 12 meses desde la última dosis y no presentaban toxicidades persistentes relacionadas con el tratamiento.

Se realizaron un total de 4 enmiendas al protocolo entre 2019 y 2021, de las cuales las más relevantes fueron:

- Modificaciones en los criterios de inclusión/exclusión y la opción de aumentar el tamaño muestral de 750 hasta 800 pacientes si se estimaba que se tardaría más de 32 meses en alcanzar el número de eventos mínimo para el análisis (enmienda 2, mayo 2020).

- Sustitución de un análisis intermedio de futilidad a los 181 eventos y otro de futilidad y eficacia a los 401 eventos, por un único análisis intermedio a los 272 eventos. También se cambió el número de eventos para el análisis final desde 565 a 543 (enmienda 4, agosto 2021).

Entre el 19 de febrero de 2020 y el 17 de agosto de 2021 se aleatorizaron un total de 770 pacientes en proporción 1:1 a recibir:

- Brazo A: irinotecán liposomal pegilado 50 mg/m<sup>2</sup>, oxaliplatino 60 mg/m<sup>2</sup>, AF 400 mg/m<sup>2</sup> y 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> administrado de manera secuencial los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días.
- Brazo B: nab-Paclitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> y gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> administrado de manera secuencial los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

La aleatorización se estratificó según región geográfica (Norteamérica vs. Asia del este vs. resto de áreas geográficas), ECOG (0 vs. 1) y metástasis hepáticas (sí vs. no). De los 770 pacientes incluidos, 383 recibieron NALIRIFOX y 387 recibieron nab-Paclitaxel y gemcitabina, y en ambos brazos los tratamientos continuaron hasta progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento por parte del paciente.

Las características basales de los pacientes incluidos estuvieron bien balanceadas en ambos brazos de tratamiento. En la población por intención de tratar (ITT) la mediana de edad fue de 65 años (rango 20 -85) y el 43,6% eran mujeres. El 42,6% presentaban ECOG 0 y el 57,3 % ECOG 1. El 89,1 % fueron detectados en estado metastásico y presentaban 1 (32,7 %), 2 (29,6 %) o  $\geq 3$  (37,7 %) metástasis, siendo en el 80,3% de los casos metástasis hepáticas. Únicamente el 4% había recibido tratamiento quimioterápico previo.

Se reportaron desviaciones mayores del protocolo en 489 (63,5 %) del total de los 770 pacientes incluidos. La mayoría [353 (45,8%)] fueron debidas a incumplimiento en el tratamiento a estudio, siendo los motivos más frecuentes no seguir una recomendación de discontinuación, retraso o modificación de dosis [226 (29,3%)] indicada por protocolo, o no seguir una recomendación en cuanto a duración de infusión/administración [109 (15,2%)] indicada por protocolo

## Objetivo principal

La variable principal del estudio fue la supervivencia global en ambos brazos de tratamiento en la población ITT, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. El estudio se diseñó estimando una mediana de SG de 12 meses en el brazo de NALIRIFOX y de 9 meses en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina. Se calculó un tamaño de muestra de 750 pacientes y, al menos, 543 eventos para detectar un HR 0,75 con una potencia del 90% y un alfa bilateral del 5%. El análisis intermedio de futilidad/eficacia se llevó a cabo mediante el método de Hwang-Shih-Decani para controlar el error tipo I.

Con fecha de corte de 23 de julio de 2022, se realizó el análisis final de supervivencia al alcanzar 544 eventos, tras una mediana de seguimiento de 16,1 meses (rango intercuartílico [RIQ] 13,4 – 19,1). La mediana de SG en el brazo de NALIRIFOX fue de 11,1 meses (IC95% 10 – 12,1) y en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina fue de 9,2 meses (8,3 – 10,6), presentando un HR 0,83 (IC95% 0,7 – 0,99 p=0,036) (Figura 1).

Los resultados del análisis de supervivencia, así como de las variables secundarias, se encuentran en la tabla 2.

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad tipo “*tipping point*” o punto de inflexión para valorar la posible influencia de las censuras en el análisis. En este análisis se va aumentando el riesgo de muerte de los pacientes censurados incluidos en el brazo de NALIRIFOX ( $\delta_{\text{NALIRIFOX}} > 1$ ) mientras el riesgo de muerte de los pacientes censurados en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina se mantiene constante ( $\delta_{\text{Nab-Paclitaxel + Gemcitabina}} = 1$ ) y se calcula en qué momento el HR deja de ser estadísticamente significativo. Esto ocurre a un  $\delta_{\text{NALIRIFOX}} = 2,5$  (HR 0,8454 p=0,0503). Este análisis indica que para que el HR dejase de ser significativo debido a los pacientes censurados, éstos deberían tener un riesgo de muerte 2,5 veces superior a los demás pacientes con eventos registrados en el brazo de NALIRIFOX.

También se encuentra disponible una actualización de la supervivencia global con fecha de corte del 3 de octubre de 2023, habiendo tenido lugar 673 eventos. De este análisis se obtiene un HR 0,84 (IC95% 0,72 – 0,97 p=0,026) (Figura 2).

La SG analizada por subgrupos fue consistente, sin diferencias intergrupales estadísticamente significativas (Figura 3).

## Objetivos secundarios

Como variables secundarias se analizaron de manera jerarquizada la supervivencia libre de progresión (en primer lugar) y la tasa de respuesta global (en segundo lugar), ambas medidas por el investigador, siempre y cuando se cumpliera la premisa de obtener diferencias estadísticamente significativas en la variable principal. En este tipo de análisis, en el momento en el que una de las variables no obtenga diferencias estadísticamente significativas no se procede con el análisis de las siguientes.

En cuanto a la SLP, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera documentación objetiva de progresión de la enfermedad según RECIST 1.1 o muerte por cualquier causa, en el momento de corte se habían producido un total de 508 eventos. La mediana en el brazo de NALIRIFOX fue de 7,4 meses (IC95% 6 – 7,7) y en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina fue de 5,6 meses (5,3 – 5,8), presentando un HR 0,69 (IC95% 0,58 – 0,83 p<0,0001) (Figura 4).

La SLP fue generalmente consistente en todos los subgrupos excepto en el ECOG, en el cual se muestran diferencias intergrupales estadísticamente significativas con una p de interacción de 0,021 a favor de los pacientes con ECOG 0 (Figura 5). Este subgrupo estaba preespecificado en la estratificación de la aleatorización y además es plausible fisiológicamente.

Dado que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLP, también se midió la TRG, definida como la proporción de pacientes que presentan respuesta completa o parcial. Un total de 160 (41,8% [IC95% 36,8 – 46,9]) pacientes en el brazo de NALIRIFOX presentaron respuesta objetiva (respuesta completa + respuesta parcial), y en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina fueron un total de 140 (36,2% [IC95% 31,4 – 41,2]) pacientes, obteniendo una Odds Ratio (OR) 1,26 (IC95% 0,95 – 1,69 p=0,11). Únicamente 1 paciente en cada brazo presentó respuesta completa.

El 26% de los pacientes en cada uno de los brazos presentaron enfermedad estable y un 10% de los pacientes en el brazo de NALIRIFOX y un 15% de los pacientes en el brazo nab-Paclitaxel + gemcitabina presentaron progresión de la enfermedad. Hasta un 23% de los pacientes en cada uno de los brazos no fueron evaluables.

## Variabes exploratorias

Como variables exploratorias de interés, se midió la duración de la respuesta y la calidad de vida.

La duración de la respuesta se midió en aquellos pacientes que presentaron respuesta objetiva, siendo de 7,3 meses (IC95% 5,8 – 7,6) en el brazo de NALIRIFOX y 5 meses (IC95% 3,8 – 5,6) en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina, con un HR 0,67 (IC95% 0,48 – 0,93).

La calidad de vida se midió mediante cuatro cuestionarios diferentes: EORTC QLQ-C30, QLQ-PAN26, PRO-CTAE y EQ-5D-5L. Únicamente se encuentran disponibles los resultados del EORTC QLQ-C30, con una tasa de cumplimiento del 77,3% al inicio y entre el 60,5% - 75,1% entre las semanas 4 – 52 en el brazo de NALIRIFOX, y una tasa del 73,1% al inicio y entre el 57,1% - 79,2% entre las semanas 4 – 52 en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina.

Según el cuestionario EORTC QLQ-C30, Un total de 75 (19,6%) pacientes presentaron deterioro en su estado de salud en el brazo de NALIRIFOX, y en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina fueron 67 (17,3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta el deterioro fue de 15,7 meses en el brazo de NALIRIFOX y de 12,2 meses en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina, con un HR estratificado 0,74 (IC95% 0,53 – 1,04 p=0,08).

## Seguridad

Los datos disponibles de seguridad de la combinación NALIRIFOX provienen del estudio NAPOLI-3 (11) y un ensayo fase II MM-398-07-02-03.

En el ensayo NAPOLI-3, la población incluida en el análisis de seguridad la conforman todos aquellos pacientes que han recibido una dosis, plena o parcial, de cualquier fármaco incluido en el estudio. Estos son un total de 749 (NALIRIFOX 370; nab-Paclitaxel + gemcitabina 379). En la fecha de corte, todavía estaban en tratamiento 44 (12%) pacientes en el brazo de NALIRIFOX y 7 (2%) pacientes en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina.

La mediana de duración de tratamiento fue de 24,29 semanas (RIQ 8,43 – 42,14; mediana de 5 ciclos de tratamiento) en el brazo de NALIRIFOX y de 17,57 semanas (RIQ 8,14 – 30,14; mediana de 4 ciclos de tratamiento) en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina.

Fueron necesarios retrasos en el tratamiento en 260 (70,3%) pacientes en el brazo de NALIRIFOX y en 200 (52,8%) en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina, y discontinuación del tratamiento en 92 (24,9%) en el brazo de NALIRIFOX y en 77 (20,3%) en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina. La razón más común para la discontinuación fue la progresión de la enfermedad, ocurriendo en 184 (48%) pacientes en el brazo de NALIRIFOX y 177 (46%) en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina, aunque también fue frecuente la discontinuación debido a la presencia de eventos adversos (118 [31,9%] NALIRIFOX vs. 112 [29,6%] nab-Paclitaxel + gemcitabina), los cuales estaban relacionados con el régimen de tratamiento en 94 (25,4%) pacientes en el brazo de NALIRIFOX y 88 (23,2%) pacientes en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina. Se omitieron dosis en 50 (13,5%) pacientes en el brazo de NALIRIFOX y en 163 (43%) pacientes en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina.

Casi todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron eventos adversos (EAs) (369 [99,7%] NALIRIFOX vs. 379 [99,2%] nab-Paclitaxel + gemcitabina). Los efectos adversos más frecuentes (>30%) de la combinación NALIRIFOX fueron: diarrea (70,5%), náuseas (59,5%), vómitos (39,7%), fatiga (32,4%), astenia (30,8%), disminución del apetito (36,8%) e hipocalemia (31,6%).

En la población de seguridad, un total de 83 pacientes eran homocigotos para la variante UGT1A1\*28, de los cuales 39 fueron incluidos en el brazo de NALIRIFOX y 44 fueron incluidos en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina. El 100% de estos pacientes presentaron algún EA. No parece haber diferencias entre los EAs presentados en la población homocigótica UGT1A1\*28 y el resto de los pacientes incluidos en el brazo de NALIRIFOX. Sin embargo, es difícil establecer conclusiones dado el bajo número de pacientes homocigotos incluidos.

Un elevado porcentaje de pacientes presentó EA graves (grado  $\geq 3$ ), siendo un total de 322 (87%) pacientes en el brazo de NALIRIFOX y 326 (86%) pacientes en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina. Los EA grado 3-4 más frecuentes (>10%) en el brazo de NALIRIFOX fueron diarrea (20,3%), náuseas (11,9%), anemia (10,5%), neutropenia (14,1%) e hipocalemia (15,1%). En un total de 22 (5,9%) pacientes en el brazo de NALIRIFOX y 23 (6,1%) pacientes en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina, los eventos adversos tuvieron desenlace fatal. En ambos brazos, los EAs mortales más frecuentes fueron infecciones, teniendo lugar en 4 (1,1%) pacientes en el brazo de NALIRIFOX y 13 (3,4%) pacientes en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina.

Los Eventos Adversos de Especial Interés (EAEI) ocurrieron en 81 pacientes en cada brazo del estudio (21,9% NALIRIFOX y 21,4% nab-Paclitaxel + gemcitabina). Los más frecuentes fueron trastornos vasculares, entre los que se encontraban trombosis venosa profunda (4,1% vs. 5,3%) o embolismo (3% vs. 3,2%). También aparecieron con alta frecuencia e incidencia similar en ambos brazos embolismos pulmonares (7,8% vs. 7,1%).



## Discusión

Durante la última década, el tratamiento de elección de la primera línea del cáncer metastásico ha sido la combinación de FOLFIRINOX estándar o modificado, o la combinación de nab-Paclitaxel con gemcitabina. El ensayo pivotal NAPOLI-3, un estudio fase III, aleatorizado y abierto, evalúa la eficacia y seguridad de NALIRIFOX frente a nab-Paclitaxel y gemcitabina.

El objetivo principal del ensayo es demostrar la superioridad en supervivencia global de la combinación NALIRIFOX frente a nab-Paclitaxel y gemcitabina. Como variables secundarias se estudia la SLP evaluada por el investigador y la TRG de manera jerárquica acorde a los criterios RECIST 1.1.

El diseño del estudio es aceptable, con los sesgos intrínsecos de un estudio de diseño abierto, los cuales podrían haber sido minimizados evaluando la SLP también por un comité externo. El tratamiento del brazo comparador es aceptable, puesto que la combinación de nab-Paclitaxel y gemcitabina es una de las opciones estándar en la primera línea de la enfermedad metastásica, sin embargo, habría sido muy relevante la comparación con FOLFIRINOX para poder evaluar el beneficio añadido existente de reemplazar irinotecán por irinotecán liposomal pegilado.

Se realizaron cuatro enmiendas al protocolo del estudio, la última de ellas teniendo lugar cuando quedaba menos de un año para el análisis final. En esta enmienda se redujo el número de eventos requeridos para el análisis final, se eliminó un análisis intermedio de futilidad y se ajustó el tiempo de análisis intermedio restante de futilidad y eficacia.

En el planteamiento del análisis estadístico de la supervivencia global, se estima una mejora en la mediana de SG de 3 meses en el brazo de NALIRIFOX respecto a nab-Paclitaxel + gemcitabina (12 meses vs. 9 meses), estimando así un HR de 0,75. En el análisis final, en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina se obtuvo una mediana de SG de 9,2 meses, acorde a lo estimado, pero en el brazo de NALIRIFOX se obtuvo una mediana de SG de 11,1 meses, resultando en un beneficio absoluto de 1,9 meses y un HR estratificado 0,83 (IC95% 0,7 – 0,99 p=0,04). La mediana de SG del brazo de NALIRIFOX fue inferior a la esperada y el HR obtenido en el análisis final fue superior al estimado en el diseño estadístico, por lo tanto, no se consiguieron demostrar las asunciones planteadas en la hipótesis.

La SG analizada por subgrupos fue consistente, sin diferencias intergrupales estadísticamente significativas.

Teniendo en cuenta los cambios tardíos relativos al análisis de la variable principal en un estudio abierto, podría comprometer el control del error tipo I, y el hecho de obtener un valor p tan cercano a 0,05 hace relevante el presentar análisis de sensibilidad que confirmen la robustez del resultado.

El análisis de sensibilidad realizado tipo “*tipping point*” es útil para valorar la posible influencia de los datos censurados en el resultado. El resultado obtenido ( $\delta_{\text{Nalirifox}} = 2,5$ ) indica que para que el beneficio en la supervivencia global dejase de ser estadísticamente significativo, los pacientes censurados en el brazo de NALIRIFOX deberían tener un riesgo de muerte 2,5 veces mayor que los que no están censurados, lo cual es poco probable y apoya la robustez del resultado de la variable principal. También se encuentra disponible un análisis de sensibilidad de supervivencia global al ocurrir 673 eventos, cuyos resultados son consistentes con los resultados del análisis final, obteniendo un HR 0,84 (IC95% 0,72 – 0,97 p=0,026).

Estos análisis de sensibilidad aportan robustez y fiabilidad al análisis final de supervivencia global.

En cuanto a las variables secundarias, la mediana de SLP evaluada por el investigador en el brazo de NALIRIFOX fue de 7,4 meses y en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina de 5,6 meses, resultando en un beneficio absoluto de 1,8 meses y un HR 0,69 (IC95% 0,58 – 0,83 p<0,0001). Teniendo en cuenta que no se midió la SLP por un comité independiente ciego, los resultados se pueden considerar estadísticamente robustos debido al bajo valor de p. No se observaron diferencias relevantes en el análisis de subgrupos con excepción del ECOG, a favor de los pacientes que presentaron un ECOG 0 y presentando una p de interacción de 0,021.

La TRG fue similar en ambos brazos sin diferencias estadísticamente significativas, siendo del 41,8 % de los pacientes en el brazo de NALIRIFOX y del 36,2% en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina, sin presentar diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la calidad de vida, es relevante tenerla en cuenta a pesar de que sea una variable exploratoria debido a que es una variable final. Según el cuestionario EORTC QLQ-C30, un total de 75 (19,6%) pacientes presentaron deterioro en su estado de salud en el brazo de NALIRIFOX, y en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina fueron 67 (17,3%) pacientes. Sin embargo, teniendo en cuenta el diseño abierto del estudio y la baja cumplimentación del cuestionario, los resultados no permiten extraer conclusiones definitivas y han de ser interpretados con cautela.

Por lo que se refiere a la seguridad de la combinación, NALIRIFOX es un tratamiento que presenta toxicidades de manera frecuente. Casi el 100% de los pacientes presentaron algún evento adverso a lo largo del tratamiento (99,7% vs. 99,2% con nab-Paclitaxel + gemcitabina), y la mayoría presentaron algún evento adverso grave (87% vs. 86% con nab-Paclitaxel + gemcitabina). El manejo de estos eventos adversos tuvo un importante impacto en el cumplimiento de la posología de los fármacos, llevando aproximadamente en la mitad de los pacientes a reducciones de dosis (56% vs. 50% con nab-Paclitaxel + gemcitabina) e incluso a un tercio a la discontinuación del tratamiento (32% vs. 30% con nab-Paclitaxel + gemcitabina). En el 6% de los pacientes en ambos brazos el desenlace de estos eventos adversos fue fatal.

Siendo la frecuencia de EAs similar, en el brazo de NALIRIFOX destacó más la presencia de diarrea (20% vs. 5%), náuseas (12% vs. 3%), vómitos (7% vs. 2%) e hipocalemia (15% vs. 4%), y en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina la neutropenia (14% vs. 25%), la anemia (11% vs. 17%) o la neuropatía periférica (3% vs. 6%).

La clasificación del beneficio en la escala ESMO le otorgaba una calificación de "1", lo cual implica un muy bajo nivel de beneficio clínico. En septiembre de 2024 actualizan la calificación otorgándole un "2", por lo tanto, es un nivel bajo de beneficio clínico (formulario para tratamientos sin intención curativa cuya variable principal es la supervivencia global y presentan una mediana inferior a 12 meses en el tratamiento estándar)(12).

Si bien no existen actualmente comparaciones directas publicadas entre los esquemas NALIRIFOX, FOLFIRINOX y nab-Paclitaxel + gemcitabina, si se dispone de una revisión sistemática y metaanálisis de reciente publicación que analiza este escenario (13). Este estudio se lleva a cabo siguiendo las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) y realiza una búsqueda bibliográfica con el objetivo de obtener estudios fase III que incluyan estos esquemas de tratamiento en primera línea en pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Posteriormente se lleva a cabo un metaanálisis para comparar la eficacia y seguridad de las tres combinaciones tomando como referencia NALIRIFOX mediante un modelo de efectos aleatorios.

En este estudio, nab-Paclitaxel + gemcitabina obtuvo peores resultados de eficacia que NALIRIFOX con diferencias estadísticamente significativas tanto en SG (HR 1,18 [IC95% 1,00 – 1,39 p=0,05]) como en SLP (HR 1,45 [IC95% 1,21 – 1,73 p<0,001]). Al igual que en la comparación directa presentada en el NAPOLI-3, si bien los resultados son estadísticamente significativos, este beneficio presentado en la SG podría no tener una relevancia clínica.

Por otro lado, no se encontraron diferencias entre los esquemas NALIRIFOX y FOLFIRINOX ni en SG (HR 0,95 [IC95% 0,68 – 1,33 p=0,78]) ni en SLP (HR 0,99 [IC95% 0,7 – 1,39 p=0,94]), ni entre los esquemas nab-Paclitaxel + gemcitabina y FOLFIRINOX ni en SG (HR 1,11 [IC95% 0,88 – 1,39]) ni en SLP (HR 1,2 [IC95% 0,88 – 1,64]). En cuanto a la seguridad medida como EA grado  $\geq 3$ , NALIRIFOX se asoció con una menor incidencia de trombocitopenia comparado con los demás regímenes y también de anemia y neutropenia comparado con nab-Paclitaxel + gemcitabina, pero con una mayor frecuencia de diarreas en comparación con los otros regímenes. FOLFIRINOX se asoció más frecuentemente con neutropenia febril y vómitos, y nab-Paclitaxel + gemcitabina con anemia y neuropatía periférica.



## Conclusión

El cáncer de páncreas es uno de los tumores con más alta tasa de mortalidad en la población europea, y, en parte, es debido a que la mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada o metastásica al diagnóstico. En la última década no ha habido cambios en el estándar de tratamiento en la primera línea de la enfermedad metastásica, que continúa siendo el doblete de nab-Paclitaxel con gemcitabina o la combinación de FOLFIRINOX.

A raíz de los resultados del ensayo fase III NAPOLI-3, irinotecán liposomal pegilado obtiene indicación en combinación con oxaliplatino, 5-FU y ácido folínico para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico en febrero de 2024 en la FDA, y en abril de 2024 en la EMA.

El ensayo fase III NAPOLI-3 muestra que la formulación liposomal de irinotecán en el esquema terapéutico NALIRIFOX presenta beneficios en supervivencia global al compararlo con el doblete de nab-Paclitaxel + gemcitabina, exponiendo un beneficio absoluto en supervivencia global de 1,9 meses en las medianas de supervivencia (11,1 vs. 9,2 respectivamente, HR 0,83 IC95% 0,7 – 0,99 p=0,036). Estos datos de supervivencia global son maduros, y con el soporte de los análisis de sensibilidad se pueden considerar robustos. Sin embargo, es relevante tener en cuenta que no se alcanza el beneficio de tres meses planteado en la hipótesis del estudio (HR 0,75).

El perfil de seguridad de NALIRIFOX no es favorable, pero se mantiene en línea con lo caracterizado previamente para irinotecán liposomal pegilado, sin detectarse nuevos problemas de seguridad. Un elevado número de pacientes (87%) presentó eventos adversos graves, que en 22 pacientes (5,9%) tuvieron un desenlace fatal. Estos eventos adversos llevaron a retrasos en el tratamiento (70,3%), omisiones de dosis (13,5%) y discontinuaciones (31,9%). Sin embargo, estos eventos se presentaron aproximadamente con la misma frecuencia en el brazo de nab-Paclitaxel + gemcitabina con un perfil de toxicidad similar.

No se disponen de comparaciones directas que muestren si existe beneficio sobre el uso de la formulación de irinotecán liposomal pegilado en el esquema NALIRIFOX sobre el irinotecán en el esquema FOLFIRINOX, únicamente se dispone de un metaanálisis publicado que no evidencia diferencias en eficacia entre ambos esquemas, ni tampoco entre FOLFIRINOX y nab-Paclitaxel, aunque sí muestra algunas distinciones en el perfil de toxicidad. En este metaanálisis, los resultados de la comparación de nab-Paclitaxel y NALIRIFOX apoyan los obtenidos en la comparación directa del NAPOLI-3, con una diferencia estadísticamente significativa en SG y SLP a favor de NALIRIFOX,

Con los datos disponibles es posible concluir una superioridad estadística de NALIRIFOX sobre nab-Paclitaxel + gemcitabina, si bien acompañada con cierta incertidumbre en cuanto a su relevancia clínica. La elección entre los tres esquemas de tratamiento, NALIRIFOX, FOLFIRINOX y nab-Paclitaxel + gemcitabina deberá tomarse teniendo en cuenta otras variables como la seguridad y la eficiencia.

En base a estos resultados, la combinación NALIRIFOX se puede considerar una opción de tratamiento para el cáncer de páncreas metastásico en primera línea, así como las combinaciones de FOLFIRINOX y nab-Paclitaxel + gemcitabina. El esquema NALIRIFOX ha mostrado un beneficio en términos de supervivencia global frente a nab-Paclitaxel + gemcitabina, si bien no el estimado en el diseño del estudio.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

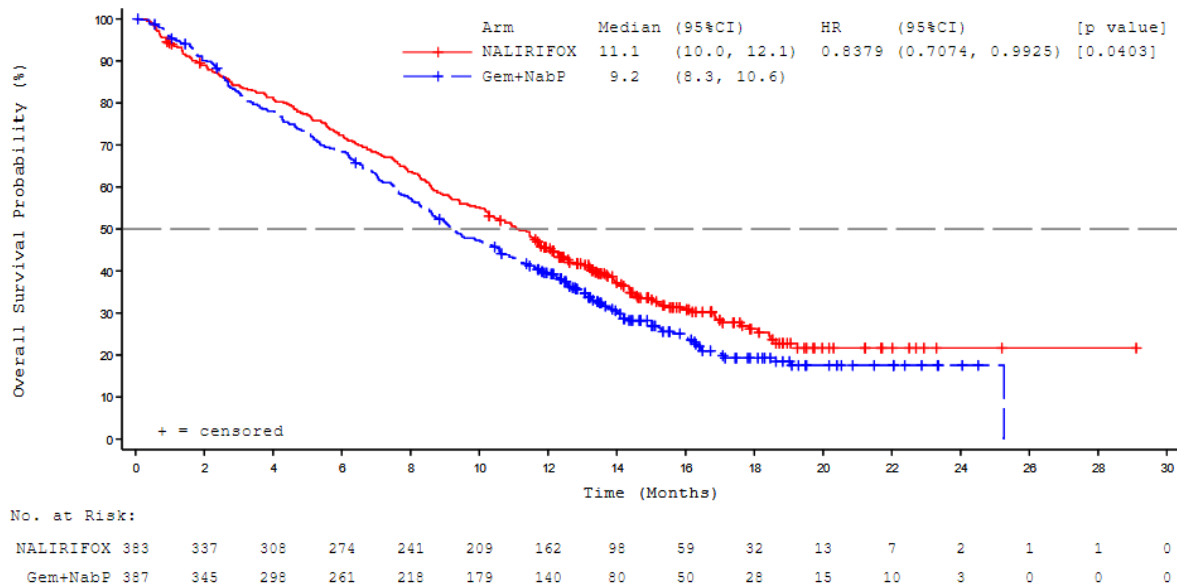
**Olalla Montero Pérez.** Servicio de Farmacia Hospitalaria. Institut Català d'Oncologia.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

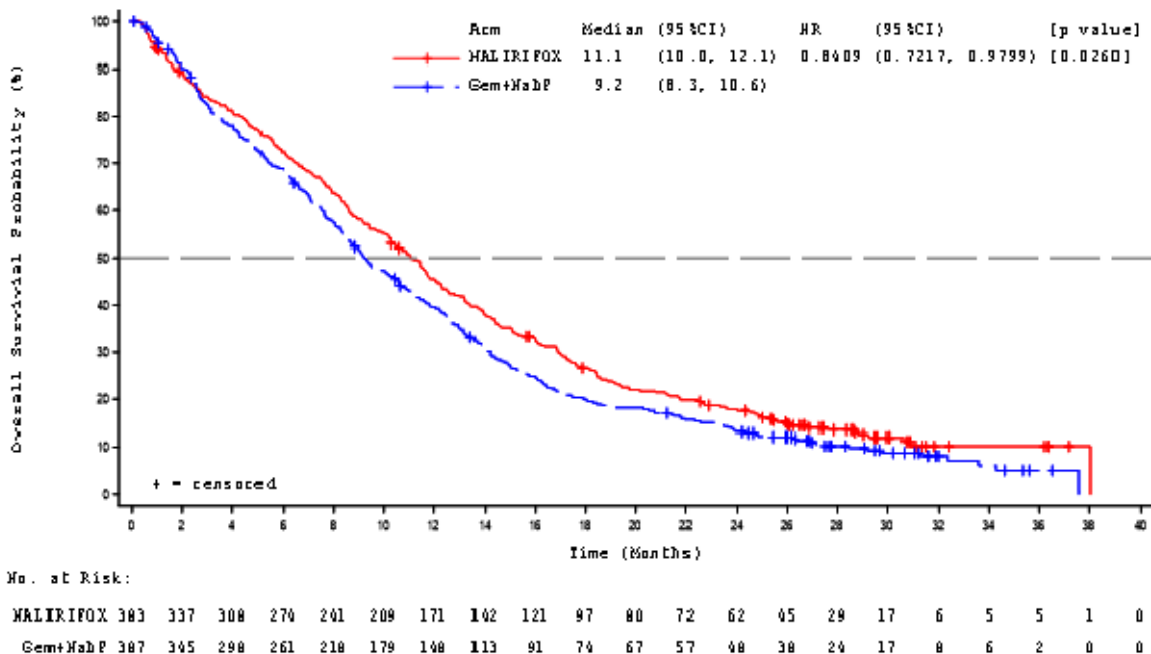
La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Asociación española de urología (AEU), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Asociación española de gastroenterología (AEG), la Sociedad Española Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de patología digestiva (SEPD), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

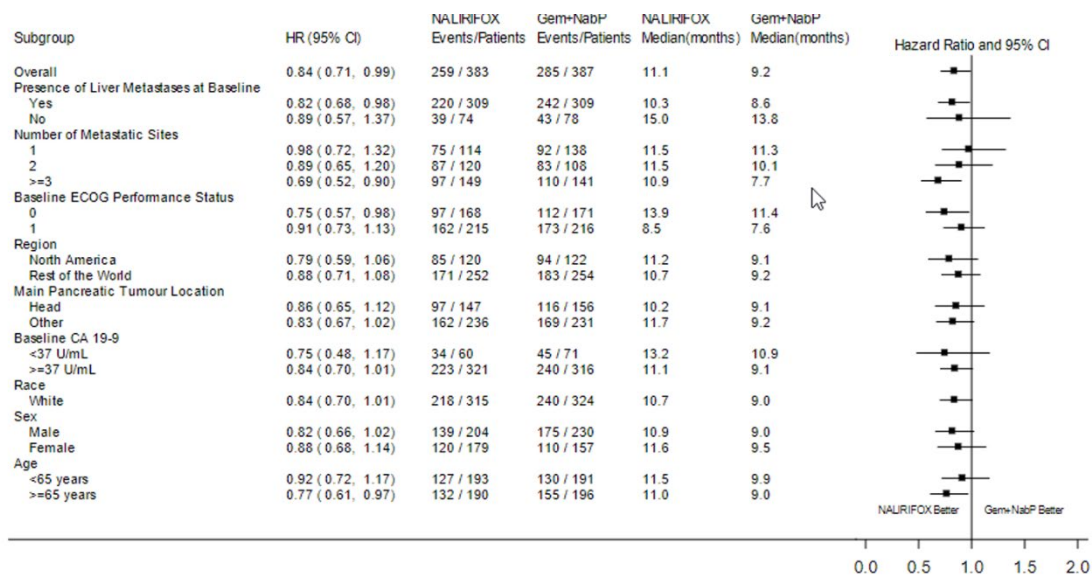
**Figura 1.** Curva Kaplan-Meier de SG en la población ITT a fecha de corte de 23-07-2022:



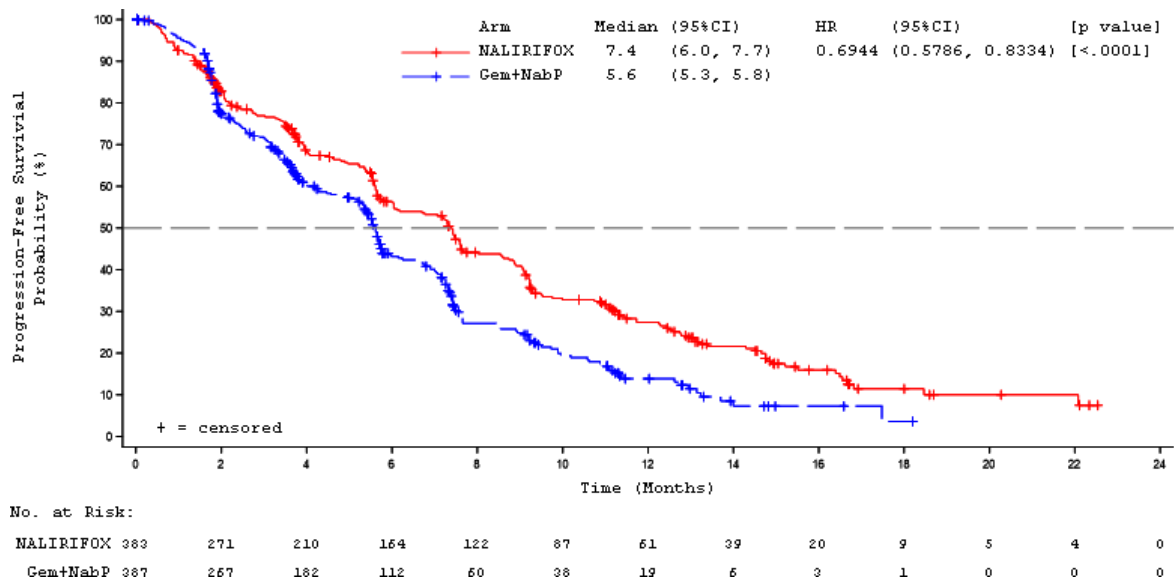
**Figura 2.** Curva Kaplan-Meier de SG en la población ITT a fecha de corte de 03-10-2023:



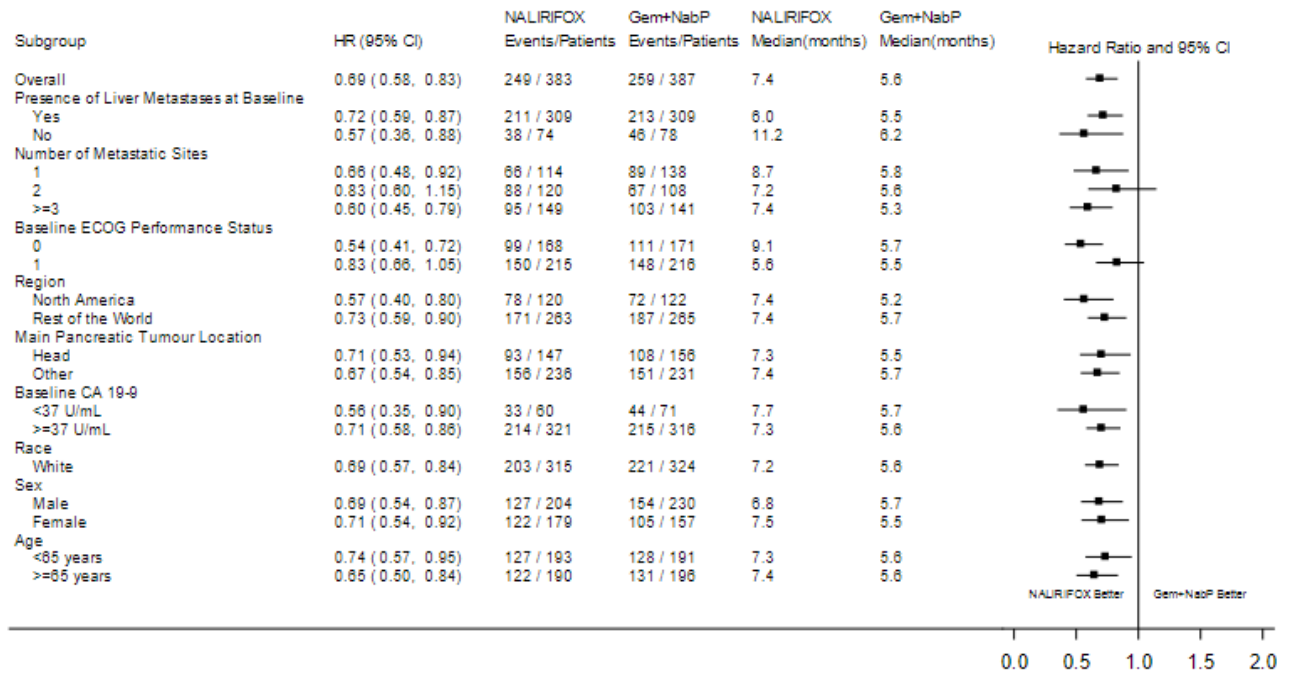
**Figura 3.** Forest plot de supervivencia global a fecha de corte de 23-07-2022:



**Figura 4.** Curva Kaplan-Meier de SLP en la población ITT a fecha de corte de 23-07-2022.



**Figura 5.** Forest plot de SLP a fecha de corte de 23-07-2022.



**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con las principales alternativas

Nombre	NALIRIFOX	FOLFIRINOX	mFOLFIRINOX	Nab-Paclitaxel + gemcitabina
<b>Presentación</b>	<p>Irinotecán liposomal pegilado (Onivyde®) 4,3 mg/mL concentrado para dispersión para perfusión 10 mL</p> <p>Oxaliplatino 5 mg/mL concentrado para solución para perfusión (diferentes presentaciones)</p> <p>Ácido folínico polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones)</p> <p>5-Fluorouracilo 50 mg/mL solución inyectable para perfusión (diferentes presentaciones)</p>	<p>Irinotecán 20 mg/mL concentrado para solución para perfusión (diferentes presentaciones)</p> <p>Oxaliplatino 5 mg/mL concentrado para solución para perfusión (diferentes presentaciones)</p> <p>Ácido folínico polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones)</p> <p>5-Fluorouracilo 50 mg/mL solución inyectable para perfusión (diferentes presentaciones)</p>	<p>Irinotecán 20 mg/mL concentrado para solución para perfusión (diferentes presentaciones)</p> <p>Oxaliplatino 5 mg/mL concentrado para solución para perfusión (diferentes presentaciones)</p> <p>Ácido folínico polvo para solución inyectable (diferentes presentaciones)</p> <p>5-Fluorouracilo 50 mg/mL solución inyectable para perfusión (diferentes presentaciones)</p>	<p>Nab-Paclitaxel 5 mg/mL polvo para dispersión para perfusión (diferentes presentaciones)</p> <p>Gemcitabina concentrado para solución para perfusión (diferentes presentaciones)</p>
<b>Posología</b>	<p>Irinotecán liposomal pegilado 50 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15</p> <p>Oxaliplatino 60 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15</p> <p>Ácido folínico 400 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15</p> <p>5-Fluorouracilo 2.400 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 46 horas días 1 y 15</p> <p><u>Ciclos de 28 días</u></p>	<p>Irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15</p> <p>Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15</p> <p>Ácido folínico 400 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15</p> <p>5-Fluorouracilo 400 mg en bolus seguido de 2.400 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 46 horas días 1 y 15</p> <p><u>Ciclos de 28 días</u></p>	<p>Irinotecán 150 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15</p> <p>Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15</p> <p>Ácido folínico 400 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15</p> <p>5-Fluorouracilo 2.400 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 46 horas días 1 y 15</p> <p><u>Ciclos de 28 días</u></p>	<p>Nab-Paclitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> días 1,8 y 15</p> <p>Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> días 1,8 y 15</p> <p><u>Ciclos de 28 días</u></p>
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	<p>Si</p> <p>Irinotecán liposomal pegilado en combinación con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y ácido folínico está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico</p>	<p>No</p>	<p>No</p>	<p>Si</p> <p>Nab-Paclitaxel en combinación con gemcitabina está indicado en el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico</p>



<b>Efectos adversos grado <math>\geq 3</math> (frecuencia &gt; 5%)</b>	Diarrea, náuseas, vómitos, disminución del apetito, hipocalemia, fatiga, astenia, neutropenia, GGT elevada y anemia	Neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, anemia, fatiga, vómitos, diarrea, neuropatía sensorial, ALT elevada y tromboembolismo	Neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, anorexia, diarrea, náuseas, colangitis, fatiga y neuropatía sensorial periférica	Neutropenia, anemia, neuropatía periférica y GGT elevada
<b>Utilización de recursos</b>	Administración en HD	Administración en HD	Administración en HD	Administración en HD

ALT: Alanina aminotransferasa, GGT: Gamma glutamil transferasa, HD: Hospital de día



**Tabla 2.** Principales resultados de eficacia.

Principales resultados de eficacia				
	NALIRIFOX N (383)	Nab-Paclitaxel + gemcitabina N (387)	Magnitud del efecto (IC 95%)	p
<b>Variable Principal (SG)</b>				
Mediana de SG (IC95%)	11,1 meses (10 – 12,1)	9,2 meses (8,3 – 10,6)	HR 0,83 (0,7 – 0,99)	0,036
			HR 0,83 * (0,7 – 0,98)	0,04
<b>Variables Secundarias (SLP, TRG)</b>				
Mediana de SLP (IC95%)	7,4 meses (6 – 7,7)	5,6 meses (5,3 – 5,8)	HR 0,69 (0,58 – 0,83)	<0,0001
Respuesta objetiva % (IC95%)	41,8 % (36,8 – 46,9)	36,2 % (31,4 – 41,2)	OR 1,26 (0,95 – 1,69)	0,11

\* Modelo de regresión de Cox estratificado por región, ECOG y metástasis hepáticas, siendo de referencia nabP+gem



**Tabla 3.** Eventos Adversos de grado 3-4 que se dan con frecuencia > 5% de los pacientes en alguno de los brazos de tratamiento

Evento Adverso	NALIRIFOX N (370)	Nab-Paclitaxel + gemcitabina N (379)
Diarrea	75 (20%)	17 (5%)
Náuseas	44 (12%)	10 (3%)
Vómitos	26 (7%)	8 (2%)
Pérdida apetito	32 (9%)	10 (3%)
Hipocalcemia	56 (15%)	15 (4%)
Fatiga	23 (6%)	20 (5%)
Astenia	33 (9%)	19 (5%)
Neutropenia	52 (14%)	93 (25%)
Disminución del recuento de neutrófilos	36 (10%)	51 (14%)
Anemia	39 (11%)	66 (17%)
Neuropatía periférica	12 (3%)	22 (6%)
GGT elevada	23 (6%)	21 (6%)

## Referencias

1. Santucci C, Mignozzi S, Malvezzi M, Boffetta P, Collatuzzo G, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2024 with focus on colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 1 de marzo de 2024;35(3):308-16.
2. SEER [Internet]. [citado 19 de diciembre de 2023]. Cancer of the Pancreas - Cancer Stat Facts. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229-63.
4. Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol*. enero de 2019;16(1):11-26.
5. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer | NEJM [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1011923>
6. Ozaka M, Ishii H, Sato T, Ueno M, Ikeda M, Uesugi K, et al. A phase II study of modified FOLFIRINOX for chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. junio de 2018;81(6):1017-23.
7. Von Hoff Daniel D., Ervin Thomas, Arena Francis P., Chiorean E. Gabriela, Infante Jeffrey, Moore Malcolm, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(18):1691-703.
8. 1161130001\_p.pdf [Internet]. [citado 17 de junio de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1161130001/1161130001\\_p.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1161130001/1161130001_p.pdf)
9. Phase I and pharmacokinetic study of IHL-305 (PEGylated liposomal irinotecan) in patients with advanced solid tumors | *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* [Internet]. [citado 18 de junio de 2024]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-012-1960-5>
10. onivyde-pegylated-liposomal-h-c-004125-ii-0034-epar-assessment-report-variation\_en.pdf [Internet]. [citado 26 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/onivyde-pegylated-liposomal-h-c-004125-ii-0034-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/onivyde-pegylated-liposomal-h-c-004125-ii-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
11. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, Pazo Cid R, Chandana SR, De La Fouchardière C, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 7 de octubre de 2023;402(10409):1272-81.
12. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO [Internet]. [citado 30 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-431-1>
13. Nichetti F, Rota S, Ambrosini P, Pircher C, Gusmaroli E, Droz Dit Busset M, et al. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and Gemcitabine With Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer. *JAMA Netw Open*. 8 de enero de 2024;7(1):e2350756.

