



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de irinotecan liposomal pegilado (Onivyde®) en cáncer de páncreas metastásico

IPT, 38/2018. V1

Fecha de publicación: 16 de agosto de 2018[†]

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 (1). De acuerdo a una publicación más reciente, se espera que el número de casos se incremente en un 3,5% en mujeres durante el 2017, quedando estable el número de casos en hombres (2). La esperanza media de vida a los 5 años es de un 5% aproximadamente (3), representando un 6% de la mortalidad por cáncer.

La detección temprana es infrecuente. La mayor parte de los pacientes, al diagnóstico, presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica. En torno a un 15-20% de los pacientes son candidatos a una cirugía resectiva con intención curativa. Sin embargo, aún este escenario, la supervivencia a los 5 años es de alrededor del 20% (3).

En los pacientes con enfermedad metastásica hay dos opciones terapéuticas: gemcitabina o FOLFIRINOX (ácido polínico + 5-fluoruracilo + irinotecan + oxaliplatino). Aunque la combinación FOLFIRINOX ha demostrado ser más eficaz que la gemcitabina en monoterapia (4), dado su perfil de seguridad no es la opción de preferencia en pacientes con un *performance status* (PS) de 2 y/o niveles de bilirrubina 1,5 veces por encima de la normalidad (LSN). En estos pacientes la opción terapéutica de referencia es gemcitabina en monoterapia, y en algunos pacientes seleccionados con alta carga tumoral, gemcitabina + nab-paclitaxel (5,6). En pacientes que progresan tras un tratamiento previo basado en gemcitabina, la combinación OFF (5-FU + LV + oxaliplatino) demostró prolongar la supervivencia global (SG) en comparación con 5-FU + LV en el ensayo clínico CONKO-003 (7). Sin embargo, un estudio realizado posteriormente, el estudio PANCREOX, no mostró diferencias significativas en la variable principal (supervivencia libre de progresión, SLP) y la SG fue inferior con FOLFOX que con 5FU+LV (8), si bien ésta era una variable secundaria y el estudio no estaba diseñado para medir cambios en SG. Hay que tener en cuenta que ambos estudios tuvieron un diseño diferente. Por ejemplo, el régimen de oxaliplatino + 5FU/LV: en el estudio CONKO se administró con 5-FU los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 6 semanas y oxaliplatino 85 mg/m² los días 8 y 22 del ciclo, mientras que en el estudio PANCREOX se administró FOLFOX6 modificado, que consiste en una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m² IV en 2 horas IV el día 1, más AF 400 mg/m² administrada en 2 horas IV el día 1 y 5-FU en bolus IV dosis de 400 mg/m² día 1, seguido de 2400 mg/m² en infusión continua de 46 horas, administrado cada 14 días (8). También los criterios de selección fueron diferentes y el estudio PANCREOX fue cerrado prematuramente al no alcanzar el número de pacientes propuesto. Por tanto, en base a estos resultados, no puede concluirse de forma firme en relación a la eficacia de oxaliplatino en segunda línea, tras una primera línea de gemcitabina en monoterapia. A pesar de las

discrepancias en cuanto a eficacia, en ambos estudios sí se vio una tendencia similar en cuanto a seguridad, con una mayor toxicidad relacionada con oxaliplatino y retiradas del tratamiento por toxicidad.

En este contexto se ha aprobado recientemente irinotecan en formulación liposomal pegilada (Onivyde®), en la indicación de cáncer de páncreas metastásico en pacientes que han progresado tras una línea previa de tratamiento con gemcitabina. La encapsulación liposomal pegilada permite mejorar las características farmacocinéticas de irinotecan, con un mayor tiempo de circulación sistémica (*mean residence time*) y de exposición sistémica, y una mayor acumulación en células tumorales, pudiendo facilitar así un mejor perfil de seguridad y también de eficacia respecto al irinotecan no liposomal (9,10).

IRINOTECAN LIPOSOMAL (ONIVYDE®)

Irinotecan liposomal pegilado está indicado, en combinación con 5-FU y LV, en pacientes con cáncer de páncreas metastásico que han progresado tras una línea previa de tratamiento con un régimen basado en gemcitabina (11,12).

Irinotecan liposomal pegilado se presenta en viales de 10ml, con una concentración de 5 mg/ml como solución para perfusión. El concentrado se debe diluir antes de la administración y administrarse como perfusión intravenosa única durante 90 minutos (11).

LV y 5-FU deben administrarse en orden consecutivo. La dosis y la pauta recomendadas de irinotecan liposomal pegilado es de 80 mg/m² por vía intravenosa durante 90 minutos, seguidos de 400 mg/m² de LV por vía intravenosa durante 30 minutos, seguidos de 2.400 mg/m² de 5-FU por vía intravenosa durante 46 horas, administrados cada 2 semanas. Irinotecan liposomal pegilado no debe administrarse como medicamento único. En los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28, se debe valorar la posibilidad de comenzar con una dosis de inicio reducida de 60 mg/m². Si se tolera en los ciclos siguientes, se debe considerar aumentar la dosis a 80 mg/m². Se recomienda administrar premedicación a los pacientes con las dosis habituales de dexametasona (o con un corticoesteroide equivalente) junto con un antagonista de 5-HT₃ (u otro antiemético) al menos 30 minutos antes de la perfusión de irinotecan liposomal pegilado (11).

En cuanto a las características farmacocinéticas, éstas fueron evaluadas en un estudio de fase I con 11 pacientes con diferentes tumores sólidos, en donde se evaluó la farmacocinética de tres dosis de irinotecan liposomal pegilado (60, 120 y 180 mg/m²). Comparado con los datos de irinotecan libre en la literatura, se observó una menor C_{max}, y unas mayores semivida (t_{1/2}) y área bajo la curva (ABC). Asimismo, se observó una mayor persistencia en circulación sistémica de irinotecan liposomal pegilado, con un tiempo medio de permanencia de 50 horas frente a 8 horas con irinotecan (12). Por tanto, Onivyde® es una formulación liposomal pegilada de irinotecan con propiedades farmacocinéticas diferentes a las del irinotecan no liposomal. Onivyde® no es equivalente a otras formulaciones de irinotecan no liposomales y no deben intercambiarse (11).

En cuanto a las interacciones farmacocinéticas, se ha observado interacción con inductores potentes de CYP3A4 (reducción de exposición sistémica), y con inhibidores potentes de UGT1A1 y de CYP3A4 (incremento de la exposición sistémica) (11).

Farmacología

El principio activo es irinotecan (inhibidor de la topoisomerasa II) encapsulado en un liposoma o vesícula con bicapa lipídica. Irinotecan es un derivado de la camptotecina. La formulación de irinotecan liposomal pegilada emplea un método de carga a través de gradiente mediante sucrosa octasulfato que permite una mayor eficiencia de carga de fármaco al interior de la vesícula y una mayor estabilidad (12,13). 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 (12).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 17 de octubre de 2017.

La formulación liposomal pegilada estable demostró en estudios preclínicos una mejor distribución en el tumor tanto de irinotecan como de su metabolito activo SN-38 cuando se compara con la forma libre del irinotecan, además de una menor acumulación en muchos de los órganos diana asociados con efectos secundarios tóxicos (14).

Eficacia

Irinotecan liposomal pegilado fue evaluado en cáncer de páncreas metastásico en un ensayo clínico pivotal de fase 3, el estudio NAPOLI-I (15). En un ensayo clínico previo de fase 2, el estudio PEP0208, se evaluó la eficacia y la seguridad de irinotecan liposomal pegilado a dosis de 120 mg/m² cada tres semanas en 40 pacientes (16). La supervivencia global fue de 5,2 meses (con una supervivencia a los 3 meses del 75%), y una supervivencia libre de progresión de 2,4 meses. Los acontecimientos adversos más frecuentes de grados 3-4 fueron neutropenia (30%), fatiga/astenia (20%), dolor abdominal (15%), anemia (15%), hiponatremia (15%) y diarrea (15%). Los efectos adversos más comunes de cualquier grado fueron diarrea (75%), fatiga (6,5%) y náuseas (60%). Estos resultados de eficacia condujeron al desarrollo del ensayo clínico de fase 3 NAPOLI-I.

El estudio NAPOLI-I fue un ensayo clínico de fase III, abierto, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, inicialmente con dos brazos de tratamiento, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de irinotecan liposomal pegilado, inicialmente en monoterapia, en comparación con 5-FU + LV en pacientes con cáncer de páncreas metastásico que progresaron tras un régimen previo de tratamiento basado en gemcitabina. En una enmienda posterior se incluyó un tercer brazo de irinotecan liposomal pegilado en combinación con 5-FU + LV.

Se incluyeron pacientes con un Karnofsky Performance Status (KPS) \geq 70 (sólo un 3% de los pacientes tenía un KPS $<$ 70), sin metástasis en sistema nervioso central ni complicaciones gastrointestinales activas en el momento de la inclusión en el estudio, bilirrubina total sérica normal, concentración de transaminasas \leq 2,5 veces el LSN o \leq 5 veces el LSN en los pacientes con metástasis en hígado y albúmina \geq 3,0 g/dl. Los pacientes debían ser metastásicos y haber progresado a una línea previa de tratamiento con gemcitabina en monoterapia o en combinación (54%-55% de los pacientes), por enfermedad localmente avanzada o metastásica, o haber desarrollado metástasis a distancia en los 6 meses tras la adyuvancia con gemcitabina.

Se aleatorizó un total de 417 pacientes, inicialmente en una proporción 1:1, y tras la enmienda y la inclusión del tercer brazo, en una proporción 1:1:1, a recibir:

-Brazo A: irinotecan liposomal pegilado (MM-398) en monoterapia a dosis de 120 mg/m², administrado cada 3 semanas en perfusión intravenosa durante 90 minutos.

-Brazo B: 5-FU 2.000 mg/m² administrado en perfusión intravenosa en 24 horas cada semana durante 4 semanas (días 1,8,15 y 22), seguido de dos semanas de descanso, más 200 mg/m² de LV administrado en perfusión intravenosa previa en 30 minutos cada semana durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22), seguido de dos semanas de descanso.

-Brazo C: 5-FU 2.400 mg/m² administrado en perfusión intravenosa en 46 horas cada 2 semanas; con 400 mg/m² de LV en perfusión intravenosa previa en 30 minutos cada dos semanas; y MM-398 a dosis de 80 mg/m² cada dos semanas administrado en perfusión intravenosa durante 90 minutos.

El brazo C fue introducido en una enmienda posterior. En esta enmienda se determinó que en el análisis comparativo entre los brazos A y B se incluirían todos los pacientes aleatorizados en estos dos brazos, incluidos en cualquier versión del protocolo. El análisis comparativo entre los brazos B y C se realizaría únicamente con los

pacientes incluidos después de la aprobación de la enmienda del protocolo (tabla 1).

Los pacientes homocigotos para la mutación UGT1A1*28 recibieron una menor dosis de MM-398 al inicio (80 mg/m² en el brazo A, y 60 mg/m² en el brazo C). En caso de no presentar toxicidad, la dosis se podía incrementar hasta la dosis administrada a los pacientes que no presentaban la mutación o que eran heterocigotos para la misma. Finalmente, sólo 7 pacientes del grupo de 5-FU y MM-398 y 7 en el grupo de MM-398 en monoterapia resultaron homocigotos para la mutación.

La aleatorización se estratificó según los niveles de albúmina (\geq 4,0 g/dL vs $<$ 4,0 g/dL), KPS (70 y 80 vs \geq 90), y la raza (caucásica vs Este asiático vs otras). De los 417 pacientes aleatorizados, 151 recibieron MM-398 en monoterapia (118 incluidos tras la aprobación de la enmienda), 149 + 5-FU + LV (119 incluidos tras la aprobación de la enmienda) y 117 la combinación MM-398 + 5-FU + LV. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

En la población por intención de tratar (todos los aleatorizados), la mediana de edad fue de 63 años (intervalo: 31-87 años), el 57 % eran hombres, el 61 % eran de raza blanca y el 33 % eran asiáticos. La concentración de albúmina basal media fue de 3,6 g/dl y la puntuación basal en la escala KPS fue de 90-100 en el 55 % de los pacientes. El 68 % de los pacientes tenía metástasis en hígado y el 31 % tenía metástasis de pulmón; el 12 % de los pacientes no había recibido previamente ninguna línea de tratamiento para la metástasis, el 56 % había recibido previamente 1 línea de tratamiento para la metástasis, el 32 % había recibido previamente 2 líneas o más de tratamiento para la metástasis.

La variable principal del estudio fue la supervivencia global (SG) en ambos grupos de tratamiento. Las variables secundarias incluidas fueron: la supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo hasta el fallo del tratamiento (TFT), la tasa de respuestas objetiva (TRG), respuesta del marcador tumoral CA19.9, la tasa de beneficio clínico, la calidad de vida, la tasa de acontecimientos adversos, así como la evaluación de la farmacocinética.

En cuanto al análisis de los resultados del estudio, principalmente se observaron diferencias estadísticamente significativas en el brazo de combinación MM-398 + 5-FU + LV, tanto para la variable principal (SG), como para las variables secundarias (SLP, TRG y TFT) (tabla 1).

En SG se observó un resultado significativamente mayor en el brazo de combinación MM-398 + 5-FU + LV en comparación con la combinación 5-FU + LV (6,1 meses [95% IC: 4,76, 8,87] frente a 4,2 meses [95% IC: 3,29, 5,32]), pero no así con MM-398 en monoterapia (4,9 [95% IC: 4,23, 5,62] frente a 4,2 meses [95% IC: 3,58, 4,86] con 5-FU + LV, tabla 1, figura 1). En cuanto a SLP, se observaron diferencias significativas en el brazo de combinación MM-398 + 5-FU + LV, no siendo significativas con MM-398 en monoterapia (3,1 [95% IC: 2,69, 4,17] frente a 1,5 meses [95% IC: 1,41, 1,84], y 2,7 [95% IC: 2,13, 2,89] frente a 1,6 meses [95% IC: 1,41, 1,84], respectivamente (tabla 1, figura 2). En cuanto a TRG se observaron diferencias significativas en el brazo de combinación MM-398 + 5-FU + LV, alcanzando la TRG 9 pacientes [(7,6%) (95% IC 2,86, 12,5)] frente a 1 paciente [(0,84%) (95% IC 0,0, 2,48)] en el brazo comparador 5-FU + LV. Para el TFT, se observó una mediana de 2,3 meses [95% IC 1,58, 2,79] con la combinación, frente a una mediana de 1,4 meses [1,31, 1,41] en el brazo de 5-FU + LV (tabla 1).

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio NAPOLI-I

Grupo de tratamiento			
MM-398	5-FU + LV	MM-398+ 5-FU + LV *	5-FU + LV *
Número de pacientes (población por ITT)			
151	149	117	119
Variable principal			
Supervivencia global, nº de eventos (%)			
129 (85,4)	109 (73,2)	75 (64,1)	80 (67,2)
Mediana (IC 95%)			
4,9 (4,23, 5,62)	4,2 (3,58, 4,86)	6,1 (4,76, 8,87)	4,2 (3,29, 5,32)
Hazard Ratio (IC95%); p-valor (two-sided, unstratified long-rank test)			
0,99 (0,77,1,28); 0,94		0,67 (0,49, 0,92); 0,01	
Variables secundarias			
Supervivencia libre de progresión; nº de eventos (%)			
127 (84,1)	120 (80,5)	83 (70,9)	92 (77,3)
Mediana (IC 95%)			
2,7 (2,13, 2,89)	1,6 (1,41, 1,84)	3,1 (2,69, 4,17)	1,5 (1,41, 1,84)
Hazard Ratio (IC 95%); p-valor (two-sided, unstratified long-rank test)			
0,81 (0,63, 1,04); 0,10		0,56 (0,41, 0,75); 0,0001	
TFT; nº de eventos (%)			
86 (56,9)	89 (59,7)	62 (52,9)	70 (58,8)
Mediana (IC 95%)			
1,7 (1,48, 2,66)	1,4 (1,31, 1,41)	2,3 (1,58, 2,79)	1,4 (1,31, 1,41)
Hazard Ratio (IC 95%); p-valor (two-sided, unstratified long-rank test)			
0,82 (0,65, 1,03); 0,10		0,60 (0,45, 0,78); 0,0002	
TRG (RC+RP) n(%) (IC95%)			
5 (3,3) (0,46, 6,17)	1 (0,6) (0,0, 1,98)	9 (7,6) (2,86, 12,5)	1 (0,84) (0,0, 2,48)
p-value (2-sided Fisher's exact test)			
0,21		0,009	

*Pacientes reclutados después de la enmienda del protocolo inicial; TFT: tiempo hasta el fracaso del tratamiento; TRG: tasa de respuesta global; RC: tasa de respuestas completas; RP: tasa de respuestas parciales

En cuanto a la calidad de vida, ésta se evaluó mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30. No se observaron diferencias relevantes en cuanto a calidad de vida entre los dos brazos de tratamiento, excepto un leve empeoramiento de 16,7-33,3 puntos en la esfera de síntomas, debido a náuseas, vómitos y diarrea.

En cuanto al análisis de subgrupos, se observó una eficacia menos favorable para el brazo C en términos de SG para los pacientes que habían sido sometidos a una técnica de Whipple previa (duodenopancreatectomía) y los pacientes que habían recibido una línea previa de tratamiento con irinotecan, con un intervalo de confianza amplio debido al bajo número de pacientes con estas características (figuras 3 y 4).

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para SG. Comparación entre MM-398 + 5-FU + LV y 5-FU + LV

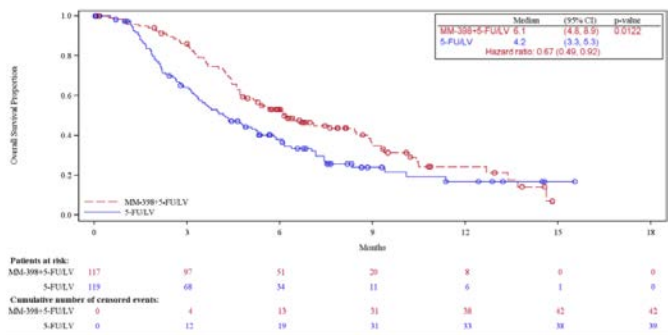


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para SLP. Comparación entre MM-398 + 5-FU + LV y 5-FU + LV

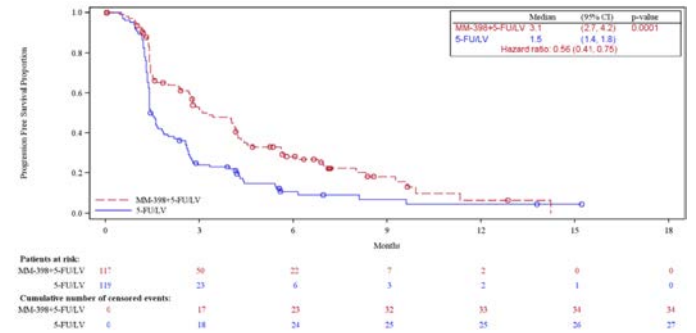


Figura 3: Forest plot que muestra el análisis por subgrupos. Señalado en rojo, los subgrupos mencionados en el texto

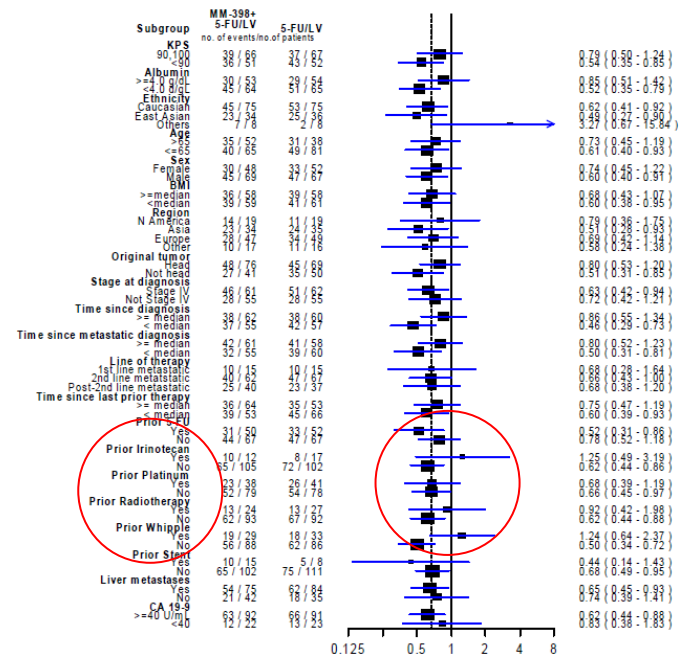
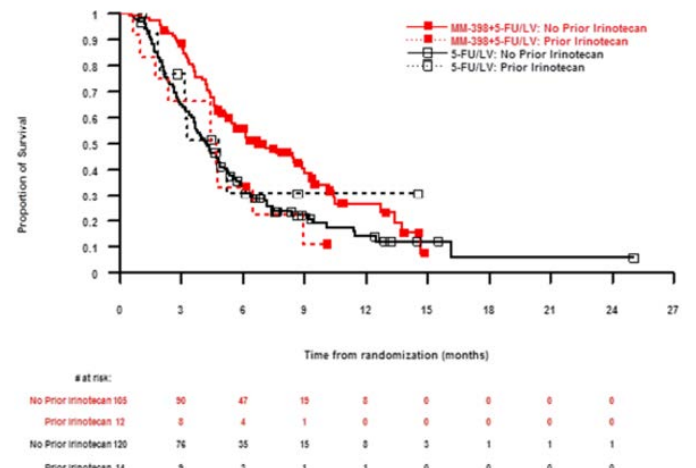


Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para SG, considerando el tratamiento previo con o sin irinotecan



Seguridad

La población de seguridad incluyó a 398 de los 417 pacientes aleatorizados en el estudio, los cuales recibieron al menos una dosis de MM-398. Se notificaron reacciones adversas en 264 pacientes, 147 de los cuales recibieron MM-398 en monoterapia (120 mg/m²) y 117 recibieron MM-398 (80 mg/m²) en combinación con 5-FU + LV. Las reacciones adversas más frecuentes en el brazo de combinación MM-398 + 5FU + LV fueron: diarrea (59%; grados 3 y 4: 14,5%), náuseas (51,3%), vómitos (52,1%), apetito disminuido (44,4%), neutropenia (38,5%), anemia (38%) y astenia (20,5%). En el brazo de MM-398 en monoterapia las reacciones adversas graves más frecuentes fueron diarrea (70%), vómitos (54%), fatiga (34%), descenso del apetito (49%), alopecia (20,4%), anemia (33%) y neutropenia (15%) (13,14). En el brazo de 5FU + LV la incidencia de neutropenia y anemia fueron inferiores (5 y 23%, respectivamente). También la incidencia de diarrea fue inferior (14,9%). En este brazo de tratamiento la reacción adversa más frecuente fueron las náuseas (26,1%). La proporción de reacciones infusionales fue similar en los tres brazos de tratamiento (tabla 2).

En la población de seguridad, 17 pacientes (11,6%) tratados con MM-398 en monoterapia sufrieron efectos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento, mientras que en el brazo de MM-398 +5-FU + LV fueron 13 pacientes (11,1%) los que necesitaron interrumpir el tratamiento por motivos de toxicidad. En el brazo de 5-FU + LV 10 pacientes (7,5%) sufrieron efectos adversos que provocaron interrupción del tratamiento. Asimismo, la proporción de pacientes en los que fue necesaria 1, 2 y 3 reducciones de dosis durante el tratamiento, así como una mayor duración del mismo por interrupciones temporales fue superior en los brazos de MM-398 +5-FU + LV y de MM-398 en monoterapia. Las principales causas de modificación de la pauta terapéutica fueron la neutropenia y las diarreas.

Reacciones adversas de especial interés

Los eventos clínicos de diarrea fueron muy frecuentes en los brazos de MM-398 +5-FU + LV y de MM-398 en monoterapia. Los episodios de diarrea se acompañaron en hasta un 3,4% (4 pacientes) en el brazo de MM-398 +5-FU + LV, un 5,4% (8 pacientes) en el brazo de MM-398, y un 8,2% (11 pacientes) en el brazo de 5-FU + LV, de síntomas colinérgicos. Los síntomas colinérgicos incluyeron rinitis, hipersalivación, flushing, diaforesis, bradicardia, miosis e incremento de los movimientos peristálticos. La mayor incidencia de diarrea se ha asociado con un incremento en la C_{max} de irinotecan con la formulación liposomal pegilada.

La neutropenia/leucopenia fue la toxicidad hematológica importante más destacada. La neutropenia de grado 3 o superior se produjo con mayor frecuencia en los pacientes tratados con la combinación MM-398 + 5-FU + LV (27,4 %) que en los pacientes tratados con 5-FU + LV (1,5 %). La fiebre por neutropenia/sepsis apareció con mayor frecuencia en el grupo tratado con MM-398 en monoterapia (7 pacientes, 4,8%), frente a 6 pacientes (4,1 % en el brazo de 5-FU + LV). Por su parte, se registró neutropenia/sepsis en 4 pacientes (3,4 %) en el brazo de la combinación MM-398 +5-FU + LV, mientras que en el grupo control tratado con 5-FU + LV sólo se observó en 1 paciente, (0,7 %) (tabla 2). La mayor incidencia de neutropenia se ha asociado con el incremento de la C_{max} de su metabolito SN-38, en los pacientes tratados con la formulación liposomal pegilada.

Por otra parte, se detectó un mayor número de eventos trombóticos de cualquier grado de severidad en el brazo de MM-398 en monoterapia (14,3) con respecto a la combinación MM-398 +5-FU + LV (6%) y 5-FU + LV (9%). Este incremento de eventos trombóticos está en concordancia con los hallazgos de estudios previos con MM-398, en los que se había encontrado una mayor proporción de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y embolismo sistémico.

Tabla 2: Resultados de seguridad del estudio NAPOLI

MM-398		MM-398 +5-FU + LV		5-FU + LV	
CG** n (%)	G3** n (%)	CG** n (%)	G3** n (%)	CG** n (%)	G3** n (%)
Cualquier AAET*					
140 (95,2)	91 (61,9)	113 (96,6)	71 (60,7)	115 (85,8)	46 (34,3)
Neutropenia					
37 (25,2)	22 (15,0)	46 (39,3)	32 (27,4)	7 (5,2)	2 (1,5)
Leucopenia					
41 (27,9)	24 (16,3)	53 (45,3)	34 (29,1)	10 (7,5)	2 (1,5)
Anemia					
49 (33,3)	16 (10,9)	45 (38,5)	12 (10,3)	31 (23,1)	9 (6,7)
Trombocitopenia					
8 (5,4)	1 (0,7)	15 (12,8)	3 (2,6)	9 (6,7)	-
Fiebre neutropénica/sepsis					
7 (4,8)	6 (4,1)	4 (3,4)	3 (2,6)	1 (0,7)	-
Diarrea					
105 (71,4)	34 (23,1)	69 (59,0)	17 (14,5)	35 (26,1)	6 (4,5)
Náuseas					
89 (60,5)	8 (5,4)	60 (51,3)	9 (7,7)	46 (34,3)	4 (3,0)
Vómitos					
80 (54,4)	20 (13,6)	61 (52,1)	13 (11,1)	35 (26,1)	4 (3,0)
Estomatitis					
17 (11,6)	-	37 (31,6)	5 (4,3)	16 (11,9)	1 (0,7)
Inflamación gastrointestinal no específica					
73 (49,7)	18 (12,2)	50 (42,7)	12 (10,3)	65 (48,5)	12 (9,0)
Colitis					
5 (3,4)	1 (0,7)	1 (0,9)	-	-	-
Íleo					
6 (4,1)	3 (2,0)	2 (1,7)	0	5 (3,7)	4 (3,0)
Eventos colinérgicos					
8 (5,4)	-	4 (3,4)	0	11 (8,2)	1 (0,7)
Pancreatitis aguda					
1 (0,7)	-	2 (1,7)	2 (1,7)	2 (1,5)	2 (1,5)
Síndrome mano-pie					
3 (2,0)	-	3 (2,6)	0	5 (3,7)	0
Fallo renal agudo					
10 (6,8)	4 (2,7)	6 (5,1)	-	6 (4,5)	1 (0,7)
Toxicidad pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial)					
1 (0,7)	2 (1,4)	1 (0,7)	-	-	-
Eventos tromboembólicos					
21 (14,3)	10 (6,8)	7 (6,0)	4 (3,4)	12 (9,0)	9 (6,7)
Reacciones asociadas a la infusión					
19 (12,9)	10 (6,8)	6 (5,1)	3 (2,6)	11 (8,2)	8 (6,0)
Reacciones agudas asociadas a la infusión					
15 (10,2)	-	14 (12,0)	-	18 (13,4)	-
Sepsis/bacteriemia					
3 (2,0)	-	8 (6,8)	-	8 (6,0)	-

*AAEI: acontecimientos adversos de especial interés; **CG:acontecimientos adversos de cualquier grado; **G3: acontecimientos adversos de grado 3 o superior.

La mayor parte de muertes relacionadas con el tratamiento se produjeron en el brazo de MM-398 en monoterapia (4 muertes, por toxicidad gastrointestinal, shock séptico y colitis infecciosa). En el brazo de MM-398 +5-FU + AF se registró una muerte relacionada con el tratamiento por shock séptico.

El perfil de seguridad de oxaliplatino en el régimen de FOLFOX (potencial alternativa a irinotecan liposomal en segunda línea tras monoterapia con gemcitabina), presenta un perfil de seguridad caracterizado por reacciones adversas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y mucositis), hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) y neurológicas (neuropatía sensitiva periférica). En el ensayo clínico NAPOLI se observaron un mayor número de

anemias y diarreas entre los pacientes tratados con MM-398 y con la combinación MM-398 + 5-FU + LV, en comparación con los pacientes tratados con el régimen FOLFOX en los ensayos clínicos CONCKO-003 (7) y PANCREOX (8). Se observó una mayor proporción de neuropatía periférica en estos dos ensayos clínicos, en comparación con los pacientes tratados con MM-398 en monoterapia y en combinación en el estudio NAPOLI (13,15) (tabla 3).

Tabla 3: comparación de resultados de seguridad, estudios CONCKO-003, PANCREOX y NAPOLI

	CONCKO-003	PANCREOX	NAPOLI	
			MM-398	MM-398 + 5-FU + LV
Anemia	47 (68,4)	1 (2)	49 (33,3)	45 (38,5)
Neutropenia	19 (25,0)	16 (32,7)	37 (25,2)	46 (39,3)
Fiebre neutropénica/sepsis	-	2 (4,1)	7 (4,8)	4 (3,4)
Diarrea	16 (21,0)	1 (2)	105 (71,4)	69 (59,0)
Neuropatía periférica				
Dolor*	64	2 (4,1)	-	-
Parestesias*	27	-	-	-

DISCUSIÓN

El ensayo clínico NAPOLI-I mostró resultados favorables para irinotecan liposomal pegilado en combinación con 5-FU + LV, en términos de SG, y también en cuanto a otras variables secundarias como SLP o TFT. Si bien es cierto que las dosis y la posología de 5-FU y de LV fueron diferentes en el brazo de combinación con respecto al brazo control, así como las dosis de irinotecan liposomal pegilado empleadas según se combinaban o no con 5-FU y LV, estas diferencias no se consideraron críticas para la confirmación del beneficio clínico de la combinación de irinotecan liposomal pegilado + 5-FU + LV sobre irinotecan liposomal pegilado en monoterapia y la combinación 5-FU + LV.

Por otra parte, hay que considerar que en el estudio sólo 46 pacientes del total habían recibido una línea previa de tratamiento con irinotecan (10% del total de la muestra). A pesar de las limitaciones de los estudios de subgrupos, entre ellas el escaso número de pacientes en los que se basó este análisis, es relevante considerar que el análisis mostraba que en estos pacientes la adición de irinotecan liposomal pegilado no presentaba un beneficio significativo en términos de SG. Considerando que FOLFIRINOX es uno de los estándares de tratamiento en cáncer de páncreas metastático en primera línea (3), sería necesario confirmar en estudios futuros los hallazgos preliminares de este estudio de subgrupos y el beneficio clínico real de irinotecan liposomal pegilado en pacientes que ya han sido tratados con irinotecan en una primera línea. Por ejemplo, el beneficio diferencial de irinotecan liposomal pegilado en pacientes que recidivaron a una línea previa de tratamiento con irinotecan, frente a los pacientes que lo discontinuaron por toxicidad.

Finalmente, en pacientes que han progresado tras una línea previa de tratamiento basado en gemcitabina, la adición de oxaliplatino a la combinación 5-FU + LV mostró resultados favorables en términos de SG en el ensayo clínico CONCKO-003, pero no fue confirmado en el ensayo posterior PANCREOX. Ambos estudios incluyeron pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado además de metastásicos. El CONCKO-003 solo incluyó pacientes tratados en primera línea con gemcitabina en monoterapia y el PANCREOX reclutó un 22%-25% de pacientes tratados previamente con combinaciones de gemcitabina. Este ensayo clínico medía una variable principal distinta (SLP vs a SG en CONCKO-003), con dosis y posología de 5-FU y LV diferentes, criterios de inclusión distintos y fue cerrado prematuramente al no

alcanzar el número de pacientes propuesto. Dada esta heterogeneidad, la ausencia de indicación aprobada para el tratamiento del cáncer de páncreas, la ausencia de confirmación de un beneficio clínico claro para el régimen basado en oxaliplatino, y la ausencia de comparaciones directas con irinotecan liposomal pegilado, el posicionamiento de un régimen con respecto al otro es, con los datos disponibles, complicado. En este punto es preciso destacar que, ambas pautas fueron estudiadas en el contexto de progresión en primera línea a gemcitabina en monoterapia, tratamiento considerado subóptimo hoy en día y limitado a una minoría de los pacientes. En ausencia de otras alternativas terapéuticas válidas tras la progresión a una primera línea actual con FOLFIRINOX asociado a gemcitabina o nab-paclitaxel + gemcitabina parece razonable el uso de irinotecan liposomal pegilado en combinación con 5-FU + LV. La neuropatía periférica, muy frecuente y de carácter dosis-acumulativa durante el tratamiento con oxaliplatino, y frecuente pero no dosis-acumulativa con nab-paclitaxel + gemcitabina no fue observada en los brazos de tratamiento con irinotecan liposomal pegilado, tanto en monoterapia como en combinación.

Otro posible tratamiento en pacientes que hayan progresado a una primera línea con gemcitabina o su combinación con nabaclitaxel sería el uso de FOLFIRINOX, si bien los resultados de eficacia en cuanto al uso de FOLFIRI en segunda línea son controvertidos y su perfil de seguridad limitaría su uso en este escenario (17).

En términos generales, irinotecan liposomal pegilado mostró un perfil de acontecimientos adversos similar y compatible con el descrito previamente para irinotecan no liposomal, pero con un menor porcentaje de acontecimientos adversos graves (por ejemplo, una menor proporción de neutropenia y de neutropenia grave, 78,7% y 22,6% con irinotecan no liposomal frente a 21,4% y 3% con irinotecan liposomal pegilado, respectivamente) (18). Por otra parte, comparado con 5-FU + LV la incidencia de neutropenia, anemia y diarrea fueron mayores, mientras que los vómitos y los eventos tromboembólicos (para la combinación irinotecan liposomal pegilado con 5-FU + LV, no así para irinotecan liposomal pegilado en monoterapia), fueron menores con el régimen de combinación.

CONCLUSIÓN

Irinotecan liposomal pegilado, en combinación con 5-FU + LV, prolonga la SG en 1,9 meses (45% con respecto al brazo comparador de 5-FU + LV) en pacientes con cáncer de páncreas metastático que han progresado tras una línea previa de tratamiento con gemcitabina. Por el momento queda pendiente confirmar su valor terapéutico real en pacientes que han sido tratados con una línea previa de irinotecan. También queda pendiente confirmar su valor terapéutico con respecto a la combinación oxaliplatino + 5-FU + LV, aunque los resultados con éste último son por el momento contradictorios en cuanto a la eficacia y presenta un perfil de seguridad caracterizado por la neuropatía periférica. Cabe destacar que no se han hecho comparaciones directas entre ambos regímenes de tratamiento.

En cuanto a la seguridad, irinotecan liposomal pegilado presenta un perfil de seguridad caracterizado por una mayor incidencia de anemias, sepsis, y toxicidad gastrointestinal, incluyendo colitis y diarrea, aunque con una menor incidencia de vómitos y eventos tromboembólicos (en combinación con 5-FU + LV), que con 5-FU + LV. Por otra parte, no se han detectado casos de neuropatía periférica con irinotecan liposomal pegilado.

En este contexto, y siempre teniendo en cuenta la mejora en SG de 1,9 meses (mejora muy modesta), su perfil de seguridad en comparación con 5-FU + LV, FOLFIRINOX y oxaliplatino (si bien no se realizaron comparaciones directas), la ausencia de mejoría de la calidad de vida, se puede considerar a irinotecan liposomal pegilado como una alternativa en los pacientes que hayan progresado tras una

línea previa de tratamiento con gemcitabina en monoterapia o en combinación, por enfermedad localmente avanzada o metastásica con un PS de 0-2, y sólo en aquellos que no hayan sido tratados con un régimen de irinotecan previo y tengan una alta probabilidad de toxicidad con el tratamiento basado en oxaliplatino.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Irinotecan liposomal pegilado ha sido financiado en pacientes que hayan progresado tras una línea previa de tratamiento con gemcitabina en monoterapia o en combinación, por enfermedad localmente avanzada o metastásica con un PS de 0-2, y sólo en aquellos que no hayan sido tratados con un régimen de irinotecan previo y tengan una alta probabilidad de toxicidad con el tratamiento basado en oxaliplatino.

REFERENCIAS

1. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol.* 2014; 25(8): 1650–6.
2. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol.* 2017; 28(5): 1117-23.
3. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68.
4. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1817–25.
5. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandin SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Taberner J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013; 369(18): 1691-703.
6. Ventriglia J, Laterza MM, Savastano B, Petrillo A, Tirino G, Pompella L, Pappalardo A, Orditura M, Ciardiello F, De Vita F. Safety and efficacy of Gemcitabine/nabpaclitaxel in elderly patients with metastatic or locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_5): v209-v268.
7. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, Görner M, Mölle M, Gretten TF, Lakner V, Bischoff S, Sinn M, Dörken B, Pelzer U. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2423–29.
8. Gill S, Ko YJ, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, Zalewski P, Do T, Cano P, Lam WY, Dowden S, Grassin H, Stewart J, Moore M. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of 5-Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3914-20.
9. Zhang H. Onivyde for the therapy of multiple solid tumors. *Onco Targets Ther.* 2016;9:3001-7.
10. Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hong K, Park JW, Kirpotin DB. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. *Cancer Res.* 2006;66(6):3271–7.
11. Ficha técnica de onivyde. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161014135718/anx_135718_es.pdf. Última actualización 1 de abril de 2017.
12. Chang TC, Shiah HS, Yang CH, Yeh KH, Cheng AL, Shen BN, Wang YW, Yeh CG, Chiang NJ, Chang JY, Chen LT. Phase I study of nanoliposomal irinotecan (PEP02) in advanced solid tumor patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(3):579–86.
13. European Public Assessment Report (EPAR) de Onivyde®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004125/WC500215171.pdf. Última actualización: 1 de abril de 2017
14. Ko AH, Ko AH, Tempero MA, Shan YS, Su WC, Lin YL, Dito E, Ong A, Wang YW, Yeh CG, Chen LT. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosfate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* (2013) 109, 920–925.
15. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, Macarulla T, Lee KH, Cunningham D, Blanc JF, Hubner RA, Chiu CF, Schwartzmann G, Siveke JT, Braiteh F, Moyo V, Belanger B, Dhindsa N, Bayever E, Von Hoff DD, Chen LT; NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10018): 545–57.
16. Ko AH, Tempero MA, Shan YS, Su WC, Lin YL, Dito E, Ong A, Wang YW, Yeh CG, Chen LT. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosfate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2013; 109(4): 920-5.
17. Lambert A, Gavaille C, Conroy T. Current status on the place of FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer and future directions. *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* 2017;10(8):631-645. doi:10.1177/1756283X17713879.
18. Ficha técnica de irinotecan. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/70539/FichaTecnica_70539.html. Última actualización 26 de octubre de 2017.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma del Principado de Asturias

Joaquín Sáez Peñataro

Hospital Clínic de Barcelona. Servicio de Farmacología Clínica.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.