

HIGHLIGHTS

IRINOTECAN LIPOSOMAL
+5FU/LEUCOVORINA
EN CÁNCER DE
PÁNCREAS AVANZADO



onivyde[®]
irinotecán liposomal pegilado



IRINOTECAN LIPOSOMAL + 5FU/LEUCOVORINA EN CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO

Macarulla Mercadé T, Chen LT, et al. Liposomal Irinotecan + 5-FU/LV in Metastatic Pancreatic Cancer: Subgroup Analyses of Patient, Tumor, and Previous Treatment Characteristics in the Pivotal NAPOLI-1 Trial. *Pancreas*. 2020 Jan;49(1):62-75. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001455.

El cáncer de páncreas avanzado en la actualidad representa menos del 5% del total de los casos de cáncer en el mundo¹ y el 4% del total en nuestro país², siendo la 4ª causa de muerte por cáncer con un 6,9% del total de los decesos por cáncer en Argentina². Así, la importancia de establecer nuevas terapias que permitan aumentar la sobrevida media global de los pacientes. De acuerdo con datos publicados en Europa, en la actualidad la mediana de sobrevida global se encuentra en el orden de los 4,6 meses³.

El tratamiento actual en primera línea de acuerdo a las recomendaciones de las guías internacionales depende en gran parte del estado general del paciente, su *performance status* (PS) o capacidad funcional, su estado nutricional y sus síntomas. Los regímenes con mejores resultados son: 5-fluorouracilo + irinotecan + leucovorina + oxaliplatino (FOLFIRINOX) y la combinación de nab-paclitaxel + gemcitabina⁵. Teniendo como opción la monoterapia (gemcitabina) cuando las características del paciente no permitan la poliquimioterapia.

Es en este camino de la búsqueda de nuevas terapias que mejoren los resultados es que se presenta el estudio NAPOLI-1 (NAnoliPOsomaL

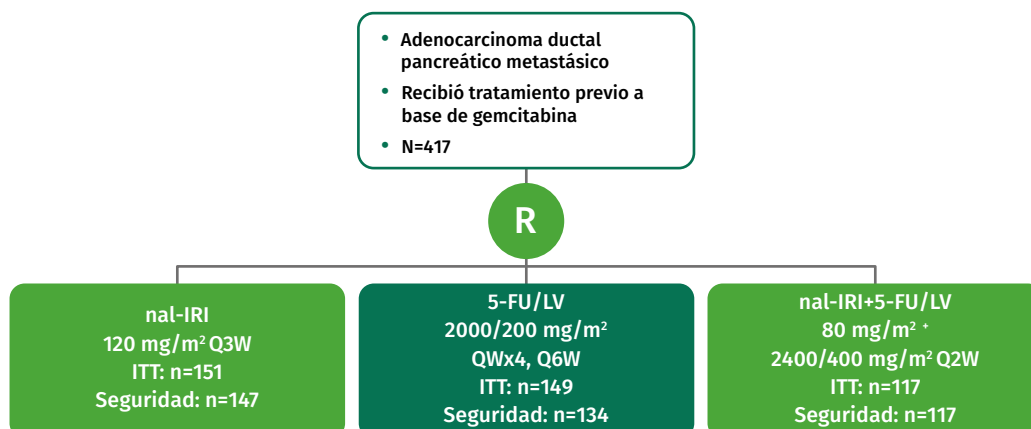
Irinotecan-1; NCT01494506), donde se evaluó el uso del irinotecan liposomal + 5-fluorouracilo/leucovorina (nal-IRI+5-FU/LV) cada 2 semanas vs 5-fluorouracilo/leucovorina semanal en aquellos pacientes con cáncer de páncreas avanzado y progresión a un esquema basado en gemcitabina⁶, donde se demostró una mejoría significativa de la sobrevida global con una reducción del riesgo relativo de muerte del 33%.

De evaluaciones posteriores a la población incluida en el ensayo, surgieron biomarcadores especiales que permiten demostrar mejores resultados y mejor pronóstico⁷⁻⁸, entre ellos un CA 19-9 más bajo del promedio, razón neutrófilo-linfocito.

En este artículo se presenta un análisis de subgrupos del estudio principal NAPOLI-1, evaluando el impacto de algunas variables que puedan influir en los resultados tales como: estadio de la enfermedad, tratamientos previos, características de los pacientes. Teniendo como objetivo fundamental identificar si estos parámetros son pronósticos.

En el estudio NAPOLI-1 se incluyeron un total de 417 pacientes (Figura 1).

Figura 1. NAPOLI-1 diseño del estudio



Los análisis no pre-planificados realizados a partir de la población incluida en este estudio fueron:

- Características propias de la enfermedad:
 - Número de lesiones metastásicas (1-2-3->3)
 - Localización de la enfermedad metastásica: hepática/pulmonar/peritoneal
 - Estadío al diagnóstico (II/III/IV)
- Características del tratamiento previo
 - Irinotecan previamente (SI/NO)
 - Gemcitabina previamente (SI/NO)
 - Número de líneas previas
- Características basales del paciente
 - Estado nutricional

En cuanto a las características del tumor y/o enfermedad, el número de lesiones fue una variable que mostró diferencias en la sobrevida, con mejor pronóstico cuando la enfermedad se presentaba con menos lesiones metastásicas. Dicha diferencia no se observó en la rama de nal-IRI+5-FU/LV, donde el beneficio fue independiente del número de sitios metastásicos. La presencia de metástasis hepáticas fue un factor pronóstico con resultados desfavorables para la sobrevida global, como así también en la sobrevida libre de progresión, es decir que los pacientes con compromiso hepático tuvieron peores resultados, independientemente del tratamiento (Fig. 1). Y los resultados en la

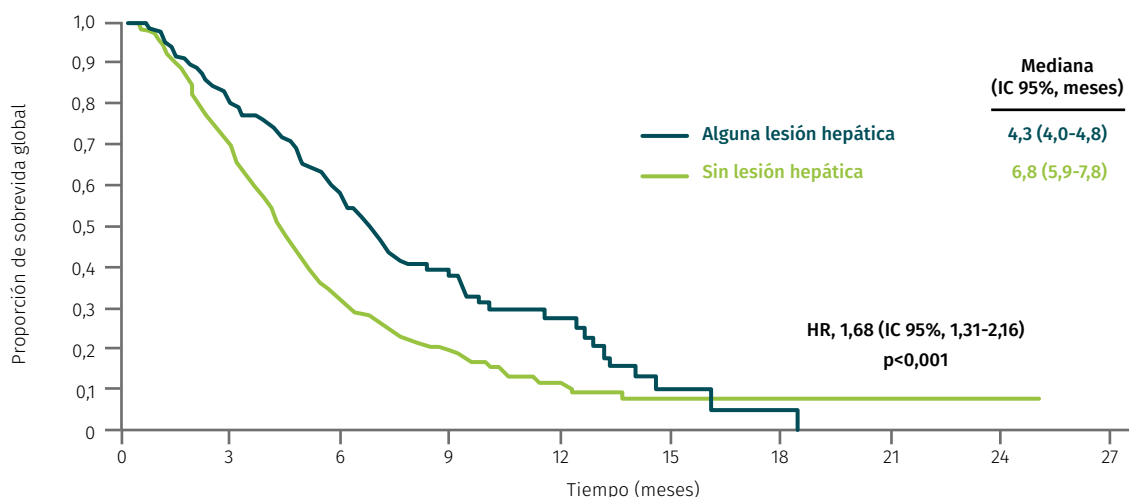
sobrevida fueron mejores en aquellos pacientes que al momento del diagnóstico se presentaban con enfermedad localizada, con una reducción del riesgo de muerte del 57% a favor de la rama de nal-IRI+5-FU/LV. (Figura 2).

Aquellos pacientes que habían realizado tratamiento quirúrgico previo también tuvieron resultados a favor de la rama nal-IRI+5-FU/LV. Los pacientes que habían tenido resección quirúrgica mostraron mejores resultados de sobrevida global en comparación con aquellos que no realizaron tratamiento quirúrgico antes del estudio, no obstante, sin diferencias en la sobrevida libre de progresión.

Es importante lo que sucede respecto al estado nutricional de los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas: sabemos que los mismos tienden a tener pérdida de peso como consecuencia de la enfermedad, siendo un punto para destacar, su efecto sobre el tratamiento. Como es de esperar, aquellos pacientes con pérdida del apetito tienden a presentar peores resultados clínicos que aquellos que lo conservan, tanto para sobrevida global como sobrevida libre de progresión. No obstante, un índice de masa corporal (IMC) bajo o alto no tuvo impacto sobre en los resultados ni diferencias entre las ramas terapéuticas.

Otros aspectos destacados es la secuencia y/o líneas previas de tratamiento. Los tumores pueden

Figura 2. Sobrevida global en pacientes con compromiso hepático vs aquellos sin compromiso hepático, independientemente del tratamiento realizado



desarrollar resistencia al uso de irinotecan convencional⁹. En cambio, nal-IRI es capaz de superar dicha resistencia con mejoría en los resultados terapéuticos. En el estudio NAPOLI-1, la mayoría de los pacientes no habían recibido tratamiento previo con irinotecan convencional y los resultados en sobrevida global y sobrevida libre de progresión fueron mejores en la rama de nal-IRI+5-FU/LV. Por el contrario, no hubo un beneficio adicional en aquellos que ya habían sido expuestos en líneas previas a irinotecan. Con respecto a gemcitabina como línea terapéutica previa, el uso de nal-IRI+5-FU/LV mostró beneficio tanto en aquellos pacientes con tratamientos previos en base a gemcitabina como los que no la habían utilizado.

CONCLUSIÓN

Los subanálisis de la población en el estudio NAPOLI-1 presentados aquí han sugerido varias características de la enfermedad, del tratamiento previo y características basales del paciente que pueden influir en los resultados de sobrevida.

Los hallazgos de este análisis también sugieren que la terapia nal-IRI+5-FU/LV versus 5-FU/LV solo, beneficia consistentemente a una población diversa de pacientes con cáncer de páncreas avanzado que progresó a terapia basada en gemcitabina. Las únicas excepciones a este beneficio del tratamiento que se identificaron fueron la posible falta de beneficio en el pequeño subgrupo de pacientes que fueron tratados previamente con irinotecan convencional.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-24.
2. Instituto Nacional del cáncer Argentina. Fuente: Ministerio de Salud de la Nación Argentina.
3. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. A systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: real-world impact on survival, quality of life and costs. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46:201-11.
4. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:4548-54.
5. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v56-v68.
6. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. 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: 545-57.
7. Hubner RA, Chen LT, Li CP, et al. Prognostic value of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting clinical outcome in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) patients treated with liposomal irinotecan (nal-IRI) + 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV) vs 5-FU/LV alone. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 5):mdx369.124. abstract 741P.
8. Chen LT, Macarulla TM, Belanger B, et al. The prognostic value of the modified Glasgow prognostic score (mGPS) in predicting overall survival (OS) in patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC) receiving liposomal irinotecan. (nal-IRI)+5-fluorouracil and leucovorin (5-FU/LV). *Ann Oncol*. 29(suppl 8):mdy282.132.abstract 749P.
9. Tosi D, Pérez-Gracia E, Atis S, et al. Rational development of synergistic combinations of chemotherapy and molecular targeted agents for colorectal cancer treatment. *BMC Cancer*. 2018;18:812.

ONIVYDE/ Irinotecán pegilado liposomal 4,3 mg/ml - Concentrado para Solución para Perfusión

COMPOSICION: Un vial de 10 ml de concentrado contiene 43 mg de irinotecán base anhidra libre (en forma de sal de sucrosfato de irinotecán en una formulación pegilado liposomal). **INDICACION:** Tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con 5 fluorouracilo (5 FU) y ácido fólico (AF), en pacientes adultos que han empeorado tras un tratamiento con gemcitabina. **POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:** ONIVYDE pegilado liposomal (irinotecán) únicamente debe ser recetado y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos. La dosis y la pauta recomendadas de ONIVYDE pegilado liposomal es de 70 mg/m² por vía intravenosa durante 90 minutos, seguidos de 400 mg/m² de AF 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. ONIVYDE pegilado liposomal 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 de ONIVYDE pegilado liposomal (irinotecán) reducida de 50 mg/m² (ver las secciones Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas). Si se tolera en los ciclos siguientes, se debe considerar aumentar la dosis de ONIVYDE pegilado liposomal a 70 mg/m². Ajustes de dosis son recomendados para manejar las toxicidades grado 3 y 4. **CONTRAINDICACIONES:** Antecedentes de hipersensibilidad grave al irinotecán o a alguno de los excipientes. Lactancia. **PRECAUCIONES:** ONIVYDE pegilado liposomal no es equivalente a otras formulaciones de irinotecán no liposomales y no deben intercambiarse. Mielosupresión/neutropenia: Se recomienda un seguimiento mediante recuentos celulares sanguíneos completos durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. Los pacientes deben conocer el riesgo de sufrir neutropenia y la relevancia de la fiebre. La neutropenia febril se debe tratar urgentemente administrando antibióticos intravenosos de amplio espectro en un hospital. Se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en los pacientes que hayan sufrido acontecimientos hematológicos graves. Los pacientes con insuficiencia de médula ósea grave no deben recibir tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. Los pacientes asiáticos tienen un mayor riesgo de sufrir neutropenia febril. Las personas homocigotas (7/7) para el alelo UGT1A1*28 presentan un mayor riesgo de sufrir neutropenia a causa del irinotecán no liposomal. Vacunas y efectos inmunosupresores: La administración de vacunas con microorganismos vivos o de vacunas atenuadas a pacientes inmunodeprimidos por medicamentos antineoplásicos, como ONIVYDE pegilado liposomal, puede provocar infecciones de carácter grave o mortal. Interacciones con inductores potentes de la CYP3A4: Onivyde no se debe administrar con inductores potentes de la enzima CYP3A4, tales como anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital o carbamazepina), rifampina, rifabutina y hierba de San Juan, a menos que no existan alternativas terapéuticas. Interacciones con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores potentes de la UGT1A1: ONIVYDE no se debe administrar con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (por ejemplo, zumo de pomelo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). Se debe interrumpir la administración de inhibidores potentes de la CYP3A4 al menos 1 semana antes de comenzar el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal. ONIVYDE pegilado liposomal no se debe administrar con inhibidores potentes de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) a menos que no existan alternativas terapéuticas. Diarrea: a menos que esté contraindicada, se debe considerar la administración de atropina terapéutica y profiláctica en los pacientes que sufran diarrea temprana. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sufrir diarrea retardada que puede ser debilitante y, en raras ocasiones, potencialmente mortal, ya que las deposiciones blandas o acuosas persistentes pueden provocar deshidratación, desequilibrio electrolítico, colitis, úlcera gastrointestinal (GI), infección o sepsis. Los pacientes deben tener loperamida (o un equivalente) disponible para iniciar un tratamiento para la diarrea de aparición tardía. El tratamiento con loperamida se debe iniciar tan pronto como aparezcan por primera vez deposiciones blandas o mal formadas o en cuanto se produzcan deposiciones más frecuentes de lo normal. Se debe administrar loperamida hasta que el paciente permanezca sin diarrea durante 12 horas como mínimo. Se debe aplazar el tratamiento con ONIVYDE hasta que la diarrea mejore a \leq grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento). No se debe administrar ONIVYDE a los pacientes con obstrucción del intestino y enfer-

medad intestinal inflamatoria crónica hasta que estas se resuelvan. Reacciones colinérgicas: La diarrea de aparición temprana puede ir acompañada de síntomas colinérgicos, como rinitis, salivación aumentada, rubefacción, diaforesis, bradicardia, miosis e hiperperistaltismo. En caso de síntomas colinérgicos se debe administrar atropina. Reacciones agudas relacionadas con la perfusión: En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de ONIVYDE. Procedimiento quirúrgico de Whipple previo: riesgo mayor de sufrir infecciones graves tras la administración de ONIVYDE. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de infecciones. Trastornos vasculares: Onivyde se ha asociado con acontecimientos tromboembólicos tales como embolia pulmonar, trombosis venosa y tromboembolia arterial. Se debe obtener una historia médica detallada para identificar a los pacientes con múltiples factores de riesgo en adición a la neoplasia subyacente. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de tromboembolismo e indicarles que se pongan en contacto inmediatamente con su médico o enfermero si aparecen cualquiera de estos signos o síntomas. Toxicidad pulmonar: Se han producido acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial (EPI) de carácter mortal en pacientes que recibieron irinotecán no liposomal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con factores de riesgo para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con ONIVYDE. En caso de aparición de disnea, tos y fiebre o empeoramiento de las mismas, se debe interrumpir el tratamiento con ONIVYDE hasta obtener una evaluación diagnóstica. Insuficiencia hepática: Los pacientes con hiperbilirrubinemia tuvieron concentraciones más elevadas de SN 38 total, por lo que el riesgo de neutropenia es mayor. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos frecuentes en los pacientes con una bilirrubina total de 1,0-2,0 mg/dl. Se debe tener precaución en los pacientes con trastorno hepático grave (bilirrubina > 2 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 5 veces el LSN). Insuficiencia renal: No se ha establecido. Pacientes con peso más bajo del normal (índice de masa corporal < 18,5 kg/m²): se debe actuar con precaución cuando se use ONIVYDE pegilado liposomal en pacientes con un índice de masa corporal < 18,5 kg/m². Excipientes: Cada ml de ONIVYDE pegilado liposomal contiene 0,144 mmol (3,31 mg) de sodio. **Interacciones: Precauciones:** Coadministración con inductores potentes de la CYP3A4: puede reducir la exposición sistémica de ONIVYDE pegilado liposomal. Coadministración con Inhibidores potentes de la CYP3A4 y la UGT1A1 (ejemplo: atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) también puede aumentar la exposición sistémica de ONIVYDE. **Fertilidad / Embarazo:** no se recomienda. Lactancia: Contraindicado. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal y durante 1 mes después de concluir el mismo. Los hombres deben utilizar preservativos durante el tratamiento con ONIVYDE pegilado liposomal y durante 4 meses después de concluir el mismo. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** precaución mientras conducen o utilizan máquinas. **Efectos adversos:** Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, hipocalcemia, hipomagnesemia, deshidratación, apetito disminuido, mareos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estomatitis, alopecia, pirexia, edema periférico, inflamación de mucosa, fatiga, astenia, pérdida de peso. Frecuentes: shock séptico, sepsis, neumonía, neutropenia febril, gastroenteritis, candidiasis oral, linfopenia, hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insomnio, síndrome colinérgico, disgeusia, hipotensión, disnea, disfonía, colitis, hemorroides, hipalbuminemia, insuficiencia renal aguda, reacción asociada a perfusión, edema, bilirrubina elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, razón normalizada internacional aumentada. Poco frecuentes: sepsis biliar, hipersensibilidad, trombosis, hipoxia, esofagitis, proctitis, erupción maculopapular, cambio de color de las uñas.

PRESENTACIONES: Un vial de 10 ml de concentrado.

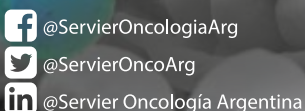
SERVIER ARGENTINA S.A., Av. Castañares 3222 - CABA. Tel: 0800-777-SERVIER (7378437). Directora técnica: Nayla Sabbatella. Farmacéutica. www.servier.com.ar. Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.59.256 Última revisión: Julio/2020.

ESPECIALMENTE DISEÑADO PARA COMBATIR EL CÁNCER DE PÁNCREAS

ONIVYDE® irinotecán liposomal pegilado está aprobado para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina (LV), en pacientes adultos que han progresado después de la terapia a base de gemcitabina¹.



Conozca más sobre nosotros:



1.ONIVYDE EU Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9200/smpc>. Last accessed July 2020.

