# **ARTICLE REVIEW**

NAPOLI-1: Resultados finales de sobrevida global y evaluación de las características de pacientes largos sobrevivientes

NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. Wang-Willam A, Hubner R, Siveke J y cols. European Journal of Cancer (108) 2019 78-87



## Content Medicine ©2022

Rep. de Eslovenia 1961 piso 3, CABA, Argentina. tel. +54 11 3220 3380 / www.contentmedicine.com

Todos los derechos reservados

Edición: Content Medicine

Diseño gráfico y diagramación: Andrés Bermejo Fernández

Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de Content Medicine Argentina.

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Laboratorios Servier Argentina S.A. de toda responsabilidad al respecto.

# NAPOLI-1: Resultados finales de sobrevida global y evaluación de las características de pacientes largos sobrevivientes

NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. Wang-Willam A, Hubner R, Siveke J y cols. European Journal of Cancer (108) 2019 78-87.

El cáncer de páncreas en estadío avanzado es uno de los tumores de peor pronóstico, con una alta tasa de mortalidad. La sobrevida a un año en una revisión de 91 estudios observacionales europeos fue de 10% a 23% (1,0 a 6,1 meses).1

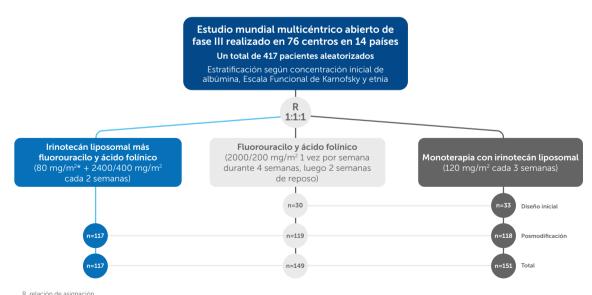
Se han publicado varios estudios, sin beneficio, en líneas terapéuticas subsiguientes, de pacientes con cáncer de páncreas avanzado<sup>2</sup>. Lo que remarca una clara necesidad insatisfecha.

Actualmente, la introducción del irinotecan liposomal pegilado, cuyo mecanismo de acción es igual al del irinotecan convencional, pero con la particularidad de que la formulación liposomal pegilada incrementa su potencia y su biodisponibilidad<sup>1</sup>, ha sido un gran aporte e innovación para el tratamiento en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado.

El estudio NAPOLI-1, es un estudio aleatorizado. de fase III, cuyo objetivo primario fue el análisis de la sobrevida global. Los objetivos secundarios planteados fueron: la medición de la sobrevida libre de progresión, la tasa de respuesta objetiva, el nivel de respuesta por marcador (definido como descenso >50% del valor basal), en los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma ductal avanzado de páncreas<sup>3</sup>.

Inicialmente, se diseñó con nal-iri monoterapia vs. 5-FU/LV y posteriormente, después de haber incluido 30 pacientes por rama, se recibieron los datos de seguridad de un estudio fase 2 de la combinación nal-IRI+5-FU/LV y se decidió agregarla como tercer rama experimental (figura 1).

Figura 1. Diseño del estudio NAPOLI-1



R, relación de asignación.

\* La dosis de 80 mg/m² de trihidrato de clorhidrato es equivalente a la dosis de 70 mg/m² de base libre anhidra.

La fuerza y la dosis de ONIVYDE® ahora se expresan como equivalentes a la base libre anhidra de irinotecán (4,3 mg/mL) con una dosis inicial recomendada de 70 mg/m²

NAPOLT-1

Los resultados del estudio, que llevaron a la aprobación del nal-IRI en adenocarcinoma ductal avanzado de páncreas, en pacientes progresados a esquema basado en gemcitabina, son:

## Sobrevida global media<sup>3</sup>

nal-IRI + 5-FU/LV	5-FU/LV monoterapia			
6,1 meses	4,2 meses			
HR: 0,67 <i>p</i> =0,012				

#### Tasa de respuesta objetiva<sup>3</sup>

nal-IRI + 5-FU/LV	5-FU/LV monoterapia	
16%	1%	

#### Respuesta por marcador (CA19-9)3

nal-IRI + 5-FU/LV	5-FU/LV monoterapia	
29%	9%	

Se presentó una actualización de los resultados con un último corte en noviembre de 2015, luego de 382 eventos en sobrevida global.

#### Sobrevida global media<sup>4</sup>

nal-IRI + 5-FU/LV	5-FU/LV monoterapia		
6,2 meses	4,2 meses		
0,75 (IC 0,57-0,99) <i>p</i> =0,039			

# Sobrevida libre de progresión media<sup>4</sup>

nal-IRI + 5-FU/LV	5-FU/LV monoterapia		
3,1 meses	1,5 meses		
0,57 (IC 0,43-0,76) p=0,0001			

## Tasa de respuesta objetiva<sup>4</sup>

nal-IRI + 5-FU/LV	5-FU/LV monoterapia	
17%	1%	

No hubo diferencias clínicas, ni estadísticamente significativas, en sobrevida global, entre las ramas de monoterapia con nal-IRI vs 5-FU/LV.

No se presentaron modificaciones en el patrón de seguridad y en los nuevos eventos adversos relacionados con el tratamiento. Sin embargo, continúan entre los eventos grado 3 más frecuentes, la neutropenia, la diarrea, los vómitos y la fatiga.

Se destaca, en este nuevo análisis del estudio, un nuevo grupo de pacientes, y son aquellos pacientes considerados largos sobrevivientes, un dato a resaltar para este tipo de patología:

- 10% de los pacientes en la rama nal-IRI monoterapia
- 25% de los pacientes en la rama nal-IRI + 5 FU/LV
- 13% de los pacientes en la rama 5-FU/LV monoterapia

Estos pacientes se encontraban vivos después de 1 año desde su ingreso al estudio.

Un total de 15 (10%) pacientes en la rama de nal-IRI monodroga, 29 (25%) en la rama de nal-IRI+5-FU/LV y 20 (13%) en la rama control de 5-FU/LV estaban vivos a 1 año.

Entre los largos sobrevivientes, la SG media fue 19,1, 23,4 y 13,7 meses en la rama de nal-IRI+5-FU/LV, la de 5-FU/LV y la de nal-IRI respectivamente.

La mediana de SLP fue 9,9, 8,1 y 7,2 en la rama de nal-IRI+5-FU/LV, la de 5-FU/LV y la de nal-IRI respectivamente.

Otro dato importante, fue la mediana de sobrevida libre de progresión, donde la rama de combinación nal-IRI + 5-FU/LV tuvo una mediana superior a nal-IRI monoterapia, y sobre la rama de 5-FU/LV monoterapia, 9,9 meses vs 7,2 meses y 8,1 meses, respectivamente.

Los principales factores pronóstico de los pacientes largos sobrevivientes fueron: la edad (<65 años), PS (KPS >90), la razón neutrófilos-linfocitos (<5), el valor del marcador CA19-9 (<59 veces el valor normal), la ausencia de metástasis hepáticas y el status nutricional (albúmina >40g/L).

## Conclusión

Las guías ESMO, NCCN, y ASCO recomiendan a nal-IRI como segunda línea en los pacientes con cáncer de páncreas avanzado progresados a un tratamiento previo basado en gemcitabina con beneficios clínica y estadísticamente significativos en sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, sin deterioro de la calidad de vida.

Con la presencia de un nuevo grupo de pacientes de mejor pronóstico,

- jóvenes,
- buen status nutricional,
- sin metástasis hepáticas,
- buen *performance status*.

Dichas características se asocian a pacientes largos sobrevivientes con sobrevida mayor a un año desde el inicio del tratamiento.

# Referencias bibliográficas

- 1. Ramanathan RK, Korn RL, Sachdev JC, y cols. Pilot study in patients with advanced solid tumors to evaluate feasibility of ferumoxytol (FMX) as tumor imaging agent prior to MM-398, a nanoliposomal irino-tecan (nal-IRI) [poster CT224. In: Annual meeting of the. San Diego, CA: American Association for Cancer Research: 2014.
- 2. Walker EJ, Ko AH. Beyond first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: an expanding array of therapeutic options? *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 7;20(9):2224-36.
- 3. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, y cols. 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 Feb 6;387(10018):545-57.
- 4. Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT, y cols. NAPOLI-1 phase 3 study of liposomal irinotecan in metastatic pancreatic cancer: Final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer*. 2019 Feb;108:78-87.

NAPOLI-1 3

# 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 sucrosofato de irinotecán en una formulación pegilado liposomal). INDICACION: Tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con 5 fluorouracilo (5 FU) y ácido folínico (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/m<sup>2</sup> (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 maneiar las toxicidades grado 3 y 4. CONTRAINDICA-CIONES: 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 havan sufrido acontecimientos hematológicos graves. Los pacientes con insuficiencia de médula ósea grave no deben recibir tratamiento con ONIVY-DE 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: Onivvde 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 UGT1A (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 ≤ 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 enfermedad 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: Onivode 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 subvacente. 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/m<sup>2</sup>. 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, hipocaliemia, 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, hipoalbuminemia, 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**<sup>®</sup> **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 gemcitabina<sup>1</sup>.

