

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS
“ONIVYDE (formulación liposomal pegilada de irinotecan) para el tratamiento del
adenocarcinoma metastásico de páncreas”

1. RESUMEN

El adenocarcinoma de páncreas (CP) está aumentando su incidencia gradualmente. Sin embargo, a pesar de las mejoras en el diagnóstico y en el tratamiento de los pacientes con CP, la mortalidad sigue siendo muy elevada, menos del 10% de los pacientes sobreviven a los 5 años.

En 1997 se publicaron los resultados del estudio fase III que comparó Gemcitabina frente a 5-fluorouracilo (5-FU) para el tratamiento del CP. La mediana de supervivencia global fue de 4,4 meses con 5-FU y 5,6 meses con gemcitabina ($P = 0,0025$). La tasa de pacientes vivos a un año fue del 18% en el caso de los pacientes tratados con gemcitabina y de sólo el 2% en los pacientes que recibieron 5-FU. La gemcitabina también demostró una mayor tasa de pacientes con beneficio clínico (23,8% versus 4,8%, $P = 0,0022$). Los resultados de este estudio dieron lugar a la aprobación de gemcitabina en primera línea de tratamiento de CP avanzado.

Desde entonces se han llevado a cabo múltiples estudios con dobletes basados en gemcitabina sin éxito, excepto la combinación de gemcitabina con el inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), erlotinib, que logró un incremento de la supervivencia global frente a la gemcitabina en monoterapia (6,24 meses vs. 5,91 meses: HR 0,82; IC95% 0,69- 0,99; $P = 0,038$). El impacto de erlotinib en la práctica clínica habitual es muy modesto actualmente.

Cuando la gemcitabina se combinó o bien con cisplatino, oxaliplatino, 5-FU y capecitabina no se observó aumento en la supervivencia global.

En el ensayo fase III PRODIGE4/ACCORD-11 se aleatorizaron 342 pacientes con CP metastásico y ECOG 0-1 a recibir gemcitabina o la combinación de 5-FU, ácido folínico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX). La mediana de supervivencia global de los

pacientes tratados con la combinación (objetivo principal) fue de 11,1 meses vs. 6,8 meses con gemcitabina en monoterapia (HR:0,57; IC 95%:0,45-0,73; P<0,001), la supervivencia libre de progresión fue superior con la combinación (HR:0,47; IC 95% CI:0,37-0,59; P<0,001); al igual que la tasa de respuestas (31,6% vs. 9,4%; P<0,001) que fue favorable con la combinación. Sin embargo, la toxicidad fue significativamente mayor en los pacientes tratados con FOLFIRINOX.

El estudio fase III, MPACT, se publicó inicialmente en la revista *New England Journal of Medicine* en octubre de 2013, y sus resultados se actualizaron en enero 2014, con datos de supervivencia obtenidos con el 80% de los pacientes fallecidos. En este estudio se incluyó un total de 861 pacientes, con un índice de Karnofsky de 70 a 100, que fueron aleatorizados a recibir gemcitabina en monoterapia a dosis de 1.000 mg/m² semanal durante 7 semanas de las primeras 8 (ciclo 1), seguido de días 1, 8 y 15 de cada 4 semanas a partir del 2º ciclo, como tratamiento control que servía de comparador frente al brazo experimental de nab-paclitaxel a la dosis de 125 mg/m² junto a gemcitabina a la dosis de 1.000 mg/m² los días 1, 8 y 15 de cada 4 semanas. Los pacientes recibieron el tratamiento hasta la progresión de su enfermedad y el objetivo principal del estudio fue la supervivencia global. El régimen combinado de nab-paclitaxel más gemcitabina para el tratamiento de primera línea de CP metastásico redujo el riesgo de muerte en un 28% (HR 0,72 IC95% 0,617-0,835; P<0.001) con respecto a los pacientes tratados sólo con gemcitabina. La tasa supervivencia a uno y a los 3 años, respectivamente, para nab-paclitaxel más gemcitabina fueron del 35% y 4% vs. 22% y 0% con gemcitabina sola. El perfil de seguridad fue tolerable y predecible. Los eventos adversos no-hematológicos reportados de manera más frecuente en el brazo de la combinación fueron: astenia (54%), alopecia (50%) y náuseas (49%). Los eventos adversos de grado 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia, leucopenia, astenia y neuropatía periférica. La incidencia de neuropatía periférica llevó a la discontinuación del tratamiento en un 8% y a una reducción de dosis en un 10% de los pacientes. Eventos fatales que condujeron a la muerte de los pacientes se observaron en el 4% de ambos brazos de tratamiento.

Los pacientes del estudio MPACT que recibieron segunda línea de quimioterapia tuvieron una mediana de supervivencia global desde el comienzo de la segunda línea de 5,3 y 4,5 meses respectivamente, según la primera línea fuera con gemcitabina y nab-paclitaxel o gemcitabina sola, respectivamente. La mayoría (77%) de los pacientes en segunda línea recibieron 5-FU o combinaciones con 5-FU. Los factores asociados a mayor supervivencia con el tratamiento de segunda línea en el análisis multivariante en este ensayo fueron:

tratamiento de primera línea, duración del tratamiento de primera línea, estado general (Karnofsky performance status >70%) y la ratio neutrófilos-linfocitos ≤ 5 .

En el estudio PRODIGE4/ACCORD-11, 165 pacientes del total recibieron tratamiento de segunda línea. La mediana de supervivencia desde la introducción de la segunda línea fue de 4,4 meses, independientemente del tratamiento recibido en primera línea, FOLFIRINOX o gemcitabina en monoterapia, respectivamente. Los regímenes más frecuentes de segunda línea fueron: en el grupo de FOLFIRINOX, gemcitabina (82,5%) o combinación con gemcitabina (12,5%), y en el grupo de gemcitabina, la combinación de 5-FU, leucovorín y oxaliplatino (FOLFOX) (49,4%); gemcitabina más oxaliplatino (17,6%); 5-FU y leucovorín más cisplatino (16,5%); y FOLFIRINOX (4,7%).

El número de estudios que analiza combinaciones de segunda línea en CP avanzado o metastásico es creciente en los últimos años. En segunda línea no hay una combinación estándar, aunque 5-FU y combinaciones con éste son las más utilizadas tras la primera línea basada en gemcitabina. Estudios recientes como CONKO-003 y PANCREOX aportan datos controvertidos sobre distintas combinaciones de oxaliplatino y 5-FU en segunda línea.

En este contexto, el estudio fase 3 NAPOLI-1 estudió la eficacia de MM-398 (nal-IRI) sólo y en combinación de 5-FU/Leucovorín (LV) en pacientes con CP metastásico que habían progresado a gemcitabina o combinaciones con gemcitabina. Se incluyeron 417 pacientes. Los pacientes que recibieron nal-IRI o 5-FU/LV o estos tres fármacos en combinación. El objetivo principal fue la supervivencia global. El estudio mostró que la adición de nal-IRI a 5-FU/LV prolongaba la supervivencia: los pacientes que recibieron los tres fármacos (nal-IRI/5-FU/LV tuvieron una mediana de supervivencia global de 6,1 meses, comparada con 4,2 meses para los que recibieron 5-FU/LV, y 4,9 meses con nal-IRI solo).

2. TÍTULO:

ONIVYDE (formulación liposomal pegilada de irinotecan) para el tratamiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Diciembre de 2016.

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

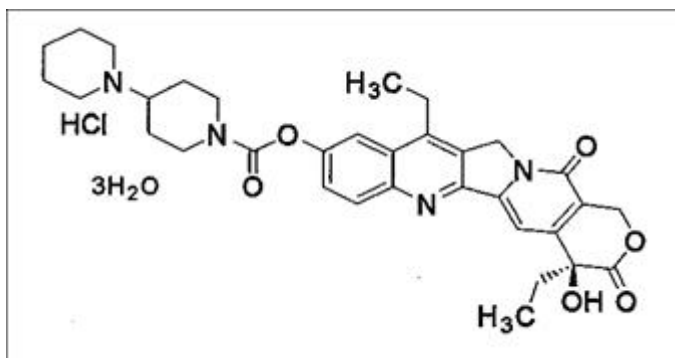
MM-398 (formulación liposomal de irinotecan) o Nal-IRI.

4.1.2. Nombre comercial

Onivyde.

4.1.3. Estructura química

Figura 1. Estructura química



4.1.4. Indicación clínica evaluada

Tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con 5-FU y LV en pacientes adultos que han sido tratados previamente con quimioterapia basada en gemcitabina.

4.1.5. Laboratorio

Shire – Baxalta.

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Grupo L.

Subgrupo L01.

4.1.7. Vía de administración

Intravenosa.

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Hospitalaria.

4.1.9. Presentaciones y precios.

Nal-IRI 5 mg/ml solución concentrada para infusión.

Un vial de 10 ml de concentrado contiene 50 mg de irinotecan hidrócloro trihidrato (como sal sucrosfato en una formulación liposomal) que corresponde a 43 mg de irinotecan.

Un ml de concentrado contiene el equivalente a 5 mg de irinotecan hidrócloro trihidrato que corresponde a 4,3 mg de irinotecan.

En cuanto a los excipientes, un ml de concentrado contiene 0,144 mmol (3,31 mg) de sodio.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

La sustancia activa de nal-IRI es irinotecan encapsulado en un vehículo bicapa lipídico o liposoma. Irinotecan es un inhibidor de la topoisomerasa 1.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

Nal-IRI más 5-FU/LV fue el primer régimen aprobado por la *US Food and Drug Administration* (FDA) para pacientes con CP metastásico tratados previamente con quimioterapia basada en gemcitabina en noviembre de 2015.

La Agencia Europea del Medicamento aprobó la utilización de Onivyde el 14 de octubre de 2016. Onivyde se aprobó en combinación con 5-FU/LV en pacientes adultos con CP en progresión a un tratamiento basado en gemcitabina.

Dado que el número de pacientes con CP es bajo, la enfermedad se considera “rara”, y Onivyde se denominó un “fármaco huérfano” el 9 de diciembre de 2011.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

Posología

Onivyde, LV y 5-FU se deberían administrar secuencialmente. La dosis recomendada de onivyde es de 80 mg/m² intravenosa en 90 minutos, seguida de LV 400 mg/m² intravenoso en 30 minutos, seguido de 5-FU 2400 mg/m² intravenoso en 46 horas, administrado cada 2 semanas.

Se debe considerar comenzar con dosis reducidas de onivyde de 60 mg/m² en los pacientes con la variante en homocigosis UGT1A1*28, e incrementar la dosis a 80 mg/m² en los siguientes ciclos según la tolerancia.

Forma de preparación

Onivyde es un medicamento citotóxico. Se deben utilizar guantes y protección para su preparación y administración. Mujeres embarazadas no deben administrarlo.

Se administra por vía intravenosa. El concentrado se debe diluir antes de la administración. La infusión de nal-IRI dura 90 minutos.

Premedicación:

Se recomienda que los pacientes reciban pre-medicación para náuseas y vómitos antes de la infusión de onivyde con dosis estándar de dexametasona (o un corticoesteroide equivalente) junto con una antagonista 5-HT3 (u otro antiemético), a menos que esté contraindicado para un paciente individual. La premedicación debería darse el día del tratamiento, comenzando al menos 30 antes de la administración de nal-IRI.

Atropina puede prescribirse profilácticamente para los pacientes con síntomas de síndrome colinérgico agudo en los ciclos previos. También se podría considerar modificar el régimen antiemético en los ciclos siguientes según la tolerancia, así como utilizar loperamida (o equivalente) para el tratamiento de la diarrea tardía, si se precisa.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

La formación liposomal de irinotecan facilita su circulación y limita su distribución. Las farmacocinéticas de irinotecan total y de SN-38 total se evaluaron en pacientes con cáncer que recibieron nal-IRI, en monoterapia y en combinación con quimioterapia, a dosis de entre 60 y 180 mg/m². Los parámetros de farmacocinética con dosis de nal-IRI de 80 mg/m² se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de la media (\pm desviación estándar) de irinotecan total y SN-38 total.

Dose (mg/m ²)	Total Irinotecan					Total SN-38		
	C _{max} [μg/ml] (n=25)	AUC _{0-∞} [h·μg/ml] (n=23)	t _{1/2} [h] (n=23)	CL [L/h] (n=23)	V _d [L] (n=23)	C _{max} [ng/ml] (n=25)	AUC _{0-∞} [h·ng/ml] (n=13)	t _{1/2} [h] (n=13)
80	37.2 (8.8)	1364 (1048)	25.8 (15.7)	0.20 (0.17)	4.1 (1.5)	5.4 (3.4)	620 (329)	67.8 (44.5)

C_{max}: Maximum plasma concentration
AUC_{0-∞}: Area under the plasma concentration curve extrapolated to time infinity
t_{1/2}: Terminal elimination half-life
CL: Clearance
V_d: Volume of distribution

4.2.4.2. Distribución

La medición directa de irinotecan liposomal muestra que el 95% de irinotecan permanece encapsulado en liposomas en circulación. El irinotecan no-liposomal tiene un amplio volumen de distribución (rango: 110-234 L/m²). El volumen de distribución de nal-IRI 80 mg/m² fue de 2,2 L/m², lo que sugiere que nal-IRI queda ampliamente confinado en los vasos.

La unión de nal-IRI a proteínas plasmáticas es despreciable (<0,44% del total de irinotecan de nal-IRI). La unión a proteínas plasmáticas del irinotecan no-liposomal es moderada (30-68%) y SN-38 se une mucho a proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente el 95%).

4.2.4.3. Metabolismo

El irinotecan liberado de la encapsulación liposomal tiene un metabolismo similar al irinotecan no-liposomal.

Irinotecan se metaboliza a su metabolito activo SN-38 mediante enzimas carboxilesterasas. Estudios in vitro indican que irinotecan, SN-38 y otro metabolito ácido carboxílico aminopentano (APC) no inhiben isoenzimas de citocromo P-450. SN-38 se conjuga predominantemente por la enzima UDP-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) a una forma glucoronizada. La actividad de UGT1A1 está reducida en algunos individuos con polimorfismos genéticos tales como el polimorfismo UGT1A1*28.

4.2.4.4. Eliminación

La disposición de nal-IRI e irinotecan no-liposomal no se conoce bien en humanos. La excreción urinaria de irinotecan no-liposomal es del 11 al 20%; SN-38, de <1%; y SN-38 glucoronizado, del 3%. La excreción acumulada biliar y urinaria de irinotecan y sus metabolitos (SN-38 y SN-38 glucoronizado) en un periodo de 48 horas seguido de la administración de irinotecan en 2 pacientes oscila desde aproximadamente un 25% (100 mg/m²) a un 50% (300 mg/m²).

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Numerosos ensayos clínicos han evaluado este medicamento:

- Estudio PEP0201:

Titulado: “Estudio multicéntrico, abierto, fase I de escalada de dosis de PEP02 usado según el esquema de una vez cada tres semanas en pacientes con tumores sólidos avanzados”. Se realizó en 3 centros en Taiwan. PEP02 es la denominación inicial de MM-398 (nal-IRI). Los pacientes tenían tumores sólidos histológicamente confirmados que habían progresado a tratamiento estándar o para los que no había un tratamiento establecido. Los pacientes eran mayores de 20 años de edad y con ECOG performance status (PS) <2, adecuada función orgánica según las pruebas de laboratorio, y al menos una lesión medible según *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Los pacientes recibieron MM-398 a la dosis asignada en infusión intravenosa de 90 minutos

cada 3 semanas. Cada paciente recibió un mínimo de 2 ciclos de MM-398, a menos que discontinuara por motivos especificados en el protocolo. La dosis inicial de MM-398 fue de 60 mg/m², y se escaló a 120 mg/m² y 180 mg/m². Las toxicidades limitantes de dosis (DLT) ocurrieron en 2 pacientes de los 4 que recibieron dosis de 180 mg/m² (neutropenia febril grado 3, diarrea grado 3 y leucopenia/neutropenia de más de 3 días). Según el protocolo, 5 pacientes adicionales a 120 mg/m² se reclutaron. En el total de 6 pacientes en el nivel de dosis de 120 mg/m², un paciente tuvo infección grado 3 relacionada con catéter en el primer ciclo de tratamiento, que también era DLT. Al final del estudio, MM-398 a 120 mg/m² se consideró la máxima dosis tolerada (MTD) en monoterapia en el esquema trisemanal. Se incluyeron 11 pacientes, 10 mujeres y un hombre. Un total de 5 (45,5%) de los pacientes tuvo retrasos de dosis en 6 (15%) ciclos. Excepto un retraso por razones administrativas, todos los demás fueron por efectos adversos. De los 11 pacientes, la mediana de edad fue de 51,5 años (41-67 años). Hubo 6 (54,5%) y 5 (45,5%) de los pacientes con ECOG 0 y 1, respectivamente. Los tipos de tumores incluían 2 (18,2%) con cáncer de mama, 4 (36,4%) con cáncer de cérvix, y uno de cada con un tumor neuroendocrino, páncreas, escamoso de pulmón y timoma.

- Estudio PEP0203:

Titulado: “Estudio multicéntrico, abierto, fase 1 de escalada de dosis de PEP02 en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorín (LV) en tumores sólidos avanzados”, que se realizó en Taiwan. Los objetivos de este estudio fueron definir la dosis recomendada de MM-398 en combinación con la infusión de 5-FU (sin bolus)/LV, y evaluar las toxicidades de la combinación y caracterizar la farmacocinética de MM-398 en combinación. Los pacientes tenían entre 20-70 años, ECOG PS<2, con un tumor sólido histológica o citológicamente confirmado que fuera avanzado o metastásico y que hubiera progresado a quimioterapia estándar o no hubiera una quimioterapia estándar disponible para su tratamiento. Se comenzaba a la dosis de 60 mg/m² de MM-398, y las dosis de las cohortes se escalaban a incrementos de 20 mg/m²; se evaluaban 60 mg/m², 80 mg/m², 100 mg/m² y 120 mg/m². 5-FU y LV se administraron en infusión de 24 horas intravenosos por vía central, con dosis fijas de 2000 mg/m² y 200 mg/m², respectivamente. MM-398 se administraba el día 1; 5-FU/LV seguido al terminar MM-398 los días 1 y 8. El tratamiento se repetía cada 3 semanas (un ciclo). Se programaban un máximo de 6 ciclos. En los 16 pacientes tratados, la media de ciclos fue de 4,13 ± 2,00. Tras la administración de 100 mg/m², un paciente se sospechó que tenía una DLT, que no se confirmó, así que se incluyó una cohorte de 2 pacientes a 120 mg/m². Por decisión de las autoridades de

Taiwan, el nivel de dosis más alta se descendió a 80 mg/m² que se administró a 3 pacientes adicionales. Ninguno de estos 3 pacientes experimentó DLT en el primer ciclo. La MTD se determinó en 80 mg/m². La media de edad de los pacientes fue de 50,31 años.

- Estudio PIST-CRC-01:

Estudio fase 1 titulado “Fase 1 y estudio de farmacocinética de PEP02 bisemanal (irinotecan liposomal) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractario a primera línea de quimioterapia basada en oxaliplatino (PIST-CRC-01)” que fue realizado en Taiwan. El estudio pretendía identificar la MTD de MM-398 para el esquema bisemanal. El nivel de dosis de comienzo fue de 80 mg/m² escalando a incrementos de 10 mg/m² hasta la dosis de 100 mg/m², y se des-escalaba a dosis de 10 mg/m² si ocurría una DLT. El nivel de dosis más bajo de interés era 50 mg/m². MM-398 se administró los días 1 y 15 cada 4 semanas en cada ciclo. La respuesta tumoral se evaluó por RECIST cada 2 ciclos de tratamiento. Los efectos adversos se evaluaron según NCI-CTC 3. Se administraron 109 ciclos de MM-398 en el estudio, con una media de 6 ciclos por paciente (rango 2-18, media de 4 ciclos). Del total de 18 pacientes, la media de edad fue de 58,6 años; 9 (50%) eran mujeres y 9 (50%) hombres. Doce (66,7%) y 6 (33,3%) tenían ECOG PS 0 y 1, respectivamente. Todos los pacientes habían recibido previamente quimioterapia basada en oxaliplatino para el tratamiento de su cáncer colorrectal metastásico. Todos los pacientes eran chinos. En conclusión, la MTD de MM-398 en un esquema bisemanal en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractarios a quimioterapia basada en oxaliplatino fue de 100 mg/m².

- Estudio CITS (MM-398-01-01-02):

Este estudio fase 1 titulado “Estudio piloto en pacientes tratados con MM-398 para determinar los niveles de fármaco tumoral y evaluar la factibilidad de resonancia magnética Ferumoxitol para medir macrófagos asociados al tumor” está en marcha. Este estudio consiste en dos fases (la fase piloto y la fase de expansión). La fase piloto está completada y la de expansión está en periodo de reclutamiento. Los objetivos principales de la fase piloto eran evaluar la factibilidad de resonancia magnética ferumoxitol (Fe-MRI) para identificar macrófagos asociados al tumor (TAM), y medir los niveles tumorales de irinotecan y SN-38. Para los primeros tres pacientes, se permitía cualquier tumor sólido. Posteriormente, sólo pacientes con cáncer de pulmón no-células pequeñas, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer gástrico, adenocarcinoma de la unión gastroesofágica y cáncer de cabeza y cuello. MM-398 se administró a dosis de 80 mg/m² cada 2 semanas y los pacientes fueron tratados hasta

progresión o toxicidad inaceptable. Antes de recibir MM-398, a los pacientes se les realizaba una Fe-MRI basal, seguida de otra 3 Fe-MRI en distintos momentos en las siguientes 72 horas. Las biopsias post-tratamiento se realizaban los ciclos 1 día 4, aproximadamente a las 72 horas de la infusión de MM-398; las concentraciones de MM-398 y sus metabolitos se medían en las muestras de estas biopsias. Las muestras de suero se recogían para determinar los niveles de MM-398 y SN-38. Este estudio está en marcha.

- Estudio PEP0202:

Estudio titulado: “Estudio fase 1 de escalada de dosis, seguido de estudio aleatorizado fase 2, multinacional, abierto, para evaluar la eficacia y tolerabilidad de PEP02 con o sin cisplatino en pacientes con carcinoma de células escamosas metastásico o recurrente de cérvix uterino”. La fase 1 de este estudio se realizó en Taiwan. La fase 2 se realizó en Taiwan, Corea y Singapur. Este estudio se cerró por violaciones mayores del protocolo que impactaron en la evaluación de la tolerabilidad del régimen de estudio. El estudio consistió en una búsqueda de dosis inicial (fase 1) y evaluación de la eficacia posterior (fase 2 aleatorizado). La población de estudio eran mujeres de entre 20 y 75 años, con cáncer escamoso de cérvix recurrente o metastásico, que habían recibido al menos un régimen basado en platino (incluyendo quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, concurrente con quimiorradioterapia, o quimioterapia sola). El objetivo principal de la fase 1 fue definir la dosis recomendada de MM-398 en combinación con cisplatino. El objetivo principal de la fase 2 fue determinar la tasa de respuesta tumoral a MM-398 en monoterapia y de MM-398 en combinación con cisplatino en cáncer de cérvix uterino escamoso metastásico o recurrente. En la fase 1 se planeó incluir a 21 pacientes y aproximadamente 41-78 pacientes en la fase 2. En la fase 1, la dosis de comienzo de MM-398 más baja fue de 60 mg/m². La dosis de las siguientes cohortes se escalaba a incrementos de 20 mg/m² hasta un máximo de 120 mg/m². Cisplatino se administraba a dosis fijas de 60 mg/m². Los fármacos se administraban secuencialmente (primero MM-398, seguido de cisplatino) el día 1 cada 3 semanas. En principio, un máximo de 6 ciclos. La fase 2 del estudio no se inició. Cuando se cerró el estudio, se habían incluido 6 pacientes en la fase 1. Las DLT ocurrieron en 2 pacientes a las dosis de 80 mg/m² de MM-398 más cisplatino 60 mg/m², y fueron diarrea y neutropenia febril grado 3 ambas, y leucopenia y neutropenia grado 4. Dos pacientes en esta cohorte tuvieron efectos adversos serios por los que fallecieron. El estudio se cerró temporalmente y se auditó e inspeccionó por seguridad, detectando violaciones de protocolo con administración de

dosis incorrectas en dos pacientes. Todas las pacientes eran mujeres chinas, y la mediana de edad fue de 51,3 años (40-74 años).

- Estudio PEP0206:

Estudio fase 2 titulado: “Estudio fase 2 aleatorizado de PEP02, irinotecan o docetaxel como segunda línea en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado o metastásico”, abierto de grupos paralelos, realizado en Reino Unido, España, Taiwan, Croacia, Corea y Bosnia. Los pacientes incluidos debían tener de al menos 18 años, con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica histológica o citológicamente confirmado, que habían progresado a un régimen de quimioterapia sistémica previo, incluyendo pacientes con enfermedades recurrentes en 6 meses tras la quimioterapia adyuvante, y con al menos una lesión medible, y con ECOG PS <2 y parámetros adecuados de laboratorio. Los pacientes con metástasis cerebrales conocidas, con tratamiento previo con irinotecan o taxanos, y que habían recibido irradiación en >30% de la médula ósea, con neuropatía periférica preexistente >grado2, o con historia de alergia a productos liposomales u otras formulaciones con polisorbato se excluyeron. Los pacientes elegibles se aleatorizaron a 1 de 3 ramas de tratamiento 1:1:1:

- Brazo 1: MM-398 120 mg/m² cada 3 semanas.
- Brazo 2: irinotecan 300 mg/m² cada 3 semanas.
- Brazo 3: docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas.

El estudio se diseñó con suficiente potencia estadística para comparar la eficacia y toxicidad de las 3 ramas de tratamiento.

MM-398 o irinotecan se administraban en infusión intravenosa de 90 minutos el día 1, mientras que docetaxel en infusión intravenosa de 1 hora. Los pacientes con MM-398 o irinotecan se premedicaron con dexametasona y antagonistas 5-HT3 antes de la infusión, y los pacientes con docetaxel con dexametasona por 3 días comenzando el día previo a docetaxel. Un individuo podía recibir el tratamiento de estudio hasta progresión. Los investigadores podían modificar las dosis según las toxicidades ocurridas en el ciclo previo. El número de ciclos administrados en los grupos de tratamiento fue similar. La media fue de 4,4 ciclos en el brazo de MM-398 (de 1 a 18 ciclos), 4,6 en el de irinotecan (de 1 a 12 ciclos) y 4,7 en el de docetaxel (de 1 a 12 ciclos). En los pacientes que no tenían ningún efecto adverso grado 2 o mayor se permitía incrementar la dosis de MM-398 a 150 mg/m². De los 44 pacientes, 5 (11,4%) recibieron 150 mg/m² de MM-398 tras la dosis inicial de 120 mg/m². La proporción de pacientes que requirió descenso de la dosis

por tolerabilidad fue similar en los 3 brazos de tratamiento; 20% en el brazo MM-398, 25% en el de irinotecan y 22,7% en el de docetaxel. Menos del 25% del global de los pacientes necesitó reducción de dosis. De los 132 pacientes que recibieron medicación en el ensayo, la media de edad fue 59 años (rango de 33 a 81 años). Ligeramente más pacientes eran europeos (73 [55,3%]) que asiáticos (62 [44,7%]). No hubo diferencias clínicamente significativas entre las características demográficas en los 3 brazos. Los pacientes en la rama de docetaxel tendían a haber sido tratados con cirugía con más frecuencia, mientras que en la rama de MM-398 habían recibido ligeramente más radioterapia que en los otros dos grupos. La mayoría de los pacientes tenían un adenocarcinoma gástrico. Ligeramente había más número de pacientes con tumores de la unión gastroesofágica en el grupo de docetaxel. En el total de los pacientes, menos del 10% tenía ECOG 2. En este estudio, los 3 grupos de tratamiento de MM-398, irinotecan y docetaxel en segunda línea de adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico gástrico o de la unión gastroesofágica tuvieron una eficacia similar en términos de supervivencia.

- PEPCOL:

Es un estudio iniciado por investigador que está en marcha, se titula: “Estudio fase II de PEP02 o irinotecan en combinación con leucovorin y 5-fluorouracilo en segunda línea de tratamiento de cáncer colorrectal metastásico”. Los pacientes se aleatorizan a MM-398 o irinotecan en combinación con 5-FU/LV en segunda línea tras progresión a tratamiento con oxaliplatino. Los pacientes en el brazo de irinotecan podían recibir FOLFIRI1 o FOLFIRI3 modificados. Los pacientes con MM-398 recibían MM-398 80 mg/m², LV 400 mg/m², 5-FU 2400 mg/m² en infusión de 46 horas intravenosa cada 14 días (dosis idénticas al NAPOLI-1 para CP). El ensayo se enmendó para incluir bevacizumab 5 mg/kg intravenoso en ambos brazos. El objetivo principal del ensayo era evaluar la tasa de respuesta objetivas (OR). El reclutamiento se completó con 55 pacientes. En la población evaluable (N=50), la OR fue de 16,7% (N=4/24) y 11,5% (N=3/26) con MM-398 e irinotecan, respectivamente. Las toxicidades grado 3-4 más frecuentes en los brazos de MM-398 e irinotecan respectivamente fueron diarrea (21% versus 33%), neutropenia (11% vs. 30%), mucositis (11% vs. 11%) y alopecia (grado 2: 25% vs 26%).

- Estudio PEP0208:

Este ensayo fase 2 titulado: “Estudio fase 2 de PEP02 en segunda línea de tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas metastásico” se realizó en Taiwan y en EE.UU. Se trata de un ensayo abierto, fase 2, multicéntrico de pacientes con más de 18 años, con adenocarcinoma de páncreas exocrino histológica o citológicamente confirmado,

metastásico, en progresión tras 1ª línea basada en gemcitabina, con índice de Karnofsky (KPS) 50 (se enmendó a 70 en un segundo estadio del estudio), y adecuada función orgánica y de médula ósea. Los pacientes se excluyeron si no habían recuperado las toxicidades de la quimioterapia previa, si tenían metástasis en el sistema nervioso central (SNC), trastornos gastrointestinales clínicamente significativos, tratamiento previo con irinotecan, o historia de reacción alérgica a productos liposomales. Los pacientes recibieron MM-398 a 120 mg/m² el día 1 cada 3 semanas en cada ciclo, hasta progresión de la enfermedad. El objetivo principal del estudio fue evaluar la actividad de MM-398 en segunda línea en pacientes con CP metastásico que habían progresado a tratamiento previo con gemcitabina, similar al ensayo fase 3 pivotal NAPOLI-1. El objetivo principal fue medir la tasa de supervivencia a 3 meses. Un diseño de 2 estadios de Simon se utilizó para este ensayo fase 2. Los pacientes en la población por intención de tratar, definida como cualquier paciente que recibió medicación de estudio (N=40) recibieron una media de 5,9 ciclos y una mediana de 2,5 (rango de 1-28) ciclos de tratamiento con MM-398. La media de duración del tratamiento fue de 135,1 días, y la mediana de duración de 56 días. La media de dosis/ciclo de MM-398 fue 115,3 (11,3) mg/m², y la mediana de dosis/ciclo fue 119,9 (84,2-140,6) mg/m². La media de exposición de MM-398 fue de 673,4 mg/m², y la mediana de 284,1 mg/m². Los pacientes taiwaneses recibieron más del doble de número de ciclos de tratamiento que los americanos. La mayoría de los pacientes comenzaron el tratamiento en el ciclo 1 a dosis de 120 mg/m² y mantuvieron el tratamiento hasta su discontinuación. Dos pacientes de Taiwan se trataron con 150 mg/m². Basalmente, la media de tiempo desde el diagnóstico de CP fue de 297,1 días. Todos los pacientes (40/40, 100%) habían recibido quimioterapia sistémica con gemcitabina, 10/40 (25%) habían recibido radioterapia, y 17/40 (42,5%) se habían operado (por ejemplo, pancreatectomía parcial). Los regímenes de quimioterapia de 9 pacientes (22,5%) fueron gemcitabina sola, mientras que 31 pacientes (77,5%) recibieron gemcitabina con otros agentes quimioterápicos. En resumen, en base a estos resultados prometedores de MM-398 en monoterapia en los pacientes con CP que habían recibido previamente a gemcitabina, se diseñó el ensayo fase 3, NAPOLI-1.

- Ensayo NAPOLI-1:

Se trata de un ensayo abierto, aleatorizado, de 3 brazos, fase 3 de MM-398, con o sin 5-FU y LV versus 5-FU/LV en CP metastásico previamente tratados con quimioterapia basada en gemcitabina. Este estudio se diseñó originalmente con dos brazos, comparando MM-398 en monoterapia con un control de 5-FU/LV; los pacientes se aleatorizaron en una

ratio 1:1 a los brazos de tratamiento. Cuando los datos de seguridad clínica de la combinación de MM-398 con 5-FU/LV de los estudios previos, el ensayo NAPOLI-1 se enmendó para añadir un tercer brazo de MM-398 con 5FU/LV (MM-398+5FU/LV). El estudio original, para el objetivo principal de supervivencia global, se requería un total de 305 muertes (405 pacientes) para la población completa del estudio, antes y después de la enmienda. El diseño del estudio permitía comparar MM-398 con 5-FU y MM-398 en combinación con 5-FU/LV con 5-FU. En el momento de la enmienda, aproximadamente 63 pacientes se habían aleatorizado en el protocolo original de dos ramas. Para los objetivos de seguridad, se utilizó la población entera, la de antes y después de la enmienda. Se realizó el estudio de UGT1A1*28 durante el periodo de selección. Tras la enmienda, los pacientes se aleatorizaron a 1:1:1, para cada uno de los siguientes tratamientos:

- Brazo A (experimental): MM-398.
MM-398 a 120 mg/m² intravenoso el día 1 en ciclos de cada 3 semanas. Los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 comenzaron a dosis reducidas de 80 mg/m², en el ciclo primero. Si el paciente no experimentaba ninguna toxicidad relacionada con el fármaco tras la primera administración, la dosis se podía incrementar en 20 mg/m², hasta un máximo de 120 mg/m² desde el ciclo 2.
- Brazo B (control): 5-FU/LV
5-FU 2000 mg/m² intravenoso durante 24 horas, administrado semanalmente durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22), seguido de 2 semanas de descanso, en ciclos de 6 semanas. LV 200 mg/m² intravenoso en 30 minutos, administrado semanalmente por 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22), seguido de 2 semanas de descanso, en ciclos de 6 semanas. LV se administró previo a la infusión de 5-FU.
- Brazo C (experimental): MM-398+5-FU/LV
MM-398 a 80 mg/m² intravenoso cada 2 semanas, 5-FU 2400 mg/m² intravenoso en 46 horas, y LV 400 mg/m² intravenoso en 30 minutos, cada 2 semanas. Los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 recibieron el primer ciclo a dosis reducidas de MM-398 de 60 mg/m². Si el paciente no experimentaba ninguna toxicidad relacionada tras la primera administración de MM-398, la dosis se podía incrementar a 80 mg/m² a partir del segundo ciclo. MM-398 se administraba antes que 5-FU/LV; y LV antes que 5-FU.

Durante el estudio, la seguridad se revisaba por un Comité de monitorización de datos de seguridad (DSMB) compuesto por 2 oncólogos y un bioestadístico. El análisis de la

supervivencia global se planificó cuando ocurrieran al menos 305 muertes, lo que sucedió el 14 de febrero de 2014.

De los 398 pacientes en la población de seguridad, la mayoría eran hombres (224 pacientes, 56,3%). La raza más frecuente blanca (243 pacientes, 61,1%). La media de edad fue de 64,0 (31-87) años. Globalmente, los grupos de tratamiento eran comparables en términos de las características demográficas, indicando que la población de estudio estaba bien balanceada (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de características demográficas. Población de seguridad.

Characteristic	MM-398 Mono N=147	5-FU/LV Control N=134	MM-398+5- FU/LV Combo N=117	All Safety N=398
Gender, n (%)				
Female	63 (42.9)	61 (45.5)	50 (42.7)	174 (43.7)
Male	84 (57.1)	73 (54.5)	67 (57.3)	224 (56.3)
Race, n (%)				
American Indian Or Alaska Native	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
Asian	52 (35.4)	44 (32.8)	33 (28.2)	129 (32.4)
Black Or African American	3 (2.0)	3 (2.2)	4 (3.4)	10 (2.5)
White	85 (57.8)	85 (63.4)	73 (62.4)	243 (61.1)
Other	6 (4.1)	2 (1.5)	7 (6.0)	15 (3.8)
Age (yrs)				
Mean (SD)	63.7 (10.0)	62.0 (9.7)	63.1 (9.1)	62.9 (9.7)
Median	65.0	63.0	63.0	64.0
Min, Max	31, 87	39, 83	41, 81	31, 87
Height (cm)				
Mean (SD)	166.6 (10.7)	165.9 (10.3)	167.1 (9.7)	166.5 (10.3)
Min, Max	144, 193	145, 193	142, 189	142, 193
Weight (kg)				
Mean (SD)	64.6 (14.1)	66.0 (18.3)	65.5 (15.0)	65.3 (15.9)
Min, Max	38, 118	37, 151	40, 123	37, 151
BMI (kg/m²)				
Mean (SD)	23.1 (3.4)	23.8 (5.0)	23.3 (4.1)	23.4 (4.2)
Min, Max	15.1, 34.9	16.7, 42.9	16.0, 43.5	15.1, 43.5

Baseline defined as last observation prior to study treatment

5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin

La localización anatómica más frecuente de las metástasis fue el hígado (68,1% de los pacientes), seguido del páncreas (65,6%), pulmón (31,4%), ganglios a distancia (28,4%) y peritoneo (27,6%). Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo con gemcitabina. Una pequeña proporción de pacientes (12,2%) recibió el tratamiento del estudio como primera línea de enfermedad metastásica y la mayoría de los pacientes (56,1%) como segunda línea de quimioterapia. Un tercio de los pacientes (31,7%) recibieron el tratamiento de ensayo en la tercera línea o sucesivas. Las características basales se resumen en las Tabla 3.

Tabla 3. Características basales. Población de seguridad del NAPOLI-1.

Characteristic	MM-398 Mono N=147	5-FU/LV Control N=134	MM-398+5-FU/LV Combo N=117	All Safety N=398
Baseline KPS Level, n (%)				
60	0	0	2 (1.7)	2 (0.5)
70	14 (9.5)	11 (8.2)	7 (6.0)	32 (8.0)
80	49 (33.3)	57 (42.5)	39 (33.3)	145 (36.4)
90	63 (42.9)	50 (37.3)	50 (42.7)	163 (41.0)
100	21 (14.3)	16 (11.9)	19 (16.2)	56 (14.1)
Baseline Albumin (g/dL)				
Mean (SD)	3.97 (0.44)	3.96 (0.48)	3.98 (0.46)	3.97 (0.46)
Measurable lesions at baseline	140 (95.2)	129 (96.3)	113 (96.6)	382 (96.0)
Measurable metastatic lesions at baseline	124 (84.4)	117 (87.3)	97 (82.9)	338 (84.9)
Number of subjects at baseline with: n (%)				
1 measurable metastatic lesion	35 (23.8)	24 (17.9)	20 (17.1)	79 (19.8)
2 measurable metastatic lesion	60 (40.8)	65 (48.5)	50 (42.7)	175 (44.0)
3 measurable metastatic lesion	22 (15.0)	18 (13.4)	20 (17.1)	60 (15.1)
>3 measurable metastatic lesion	7 (4.8)	10 (7.5)	7 (6.0)	24 (6.0)
Anatomical location of lesions at baseline*, n (%)				
Distant Lymph node	43 (29.3)	37 (27.6)	33 (28.2)	113 (28.4)
Liver	98 (66.7)	98 (73.1)	75 (64.1)	271 (68.1)
Lung	47 (32.0)	42 (31.3)	63 (30.8)	125 (31.4)
Pancreas	97 (66.0)	88 (65.7)	76 (65.0)	261 (65.6)
Peritoneal	46 (31.3)	35 (26.1)	29 (24.8)	110 (27.6)
Regional Lymph node	18 (12.2)	19 (14.2)	13 (11.1)	50 (12.6)
Other	36 (24.5)	45 (33.6)	26 (22.2)	107 (26.9)
UGT1A1*28 7/7 Genotype	7 (4.6)	13 (8.7)	7 (6.0)	27 (6.5)
Prior lines of metastatic therapy[^]				
1st line for metastatic (none prior)	17 (11.3)	19 (12.8)	15 (12.8)	51 (12.2)
2nd line for metastatic (1 prior)	86 (57.0)	86 (57.7)	62 (53.0)	234 (56.1)
3rd+ line for metastatic (2+ prior)	48 (31.8)	44 (29.5)	40 (34.2)	132 (31.7)

Baseline defined as last observation prior to study treatment

* Investigator reported.

[^] Does not exclude neo-adjuvant, adjuvant or locally advanced treatment

5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin

Objetivo principal de eficacia (OS)

Los resultados del NAPOLI-1 demostraron un incremento de la supervivencia global (SG) en pacientes con la combinación de MM-398+5-FU/LV frente al brazo de 5-FU/LV. El beneficio en SG se demostró en todos los subgrupos preespecificados. La combinación de MM-398+5-FU/LV obtuvo una mediana de OS de 6,1 meses comparada con 4,2 meses para el brazo control de 5-FU/LV. La diferencia en OS fue estadísticamente significativa ($p=0,012$), con una hazard ratio (HR) de 0,67 (Tabla 4. Figura 2).

Tabla 4. Resultados de eficacia (Supervivencia global) del ensayo NAPOLI-1.

Primary Efficacy Analysis: Overall Survival	Monotherapy Comparison				Combination Therapy Comparison			
	MM-398	5-FU/LV	p-value ¹	Hazard Ratio ²	MM-398 + 5-FU/LV	5-FU/LV	p-value ¹	Hazard Ratio ²
ITT Population								
N	151	149			117	119		
Median OS, months (95% CI) ³	4.9 (4.23, 5.62)	4.2 (3.58, 4.86)	0.9416	0.99	6.1 (4.76, 8.87)	4.2 (3.29, 5.32)	0.0122	0.67
Died, n (%)	129 (85.4)	109 (73.2)			75 (64.1)	80 (67.2)		
Reason for Censoring								
Alive, n (%)	18 (11.9)	28 (18.8)			37 (31.6)	27 (22.7)		
Lost to Follow-Up, n (%)	3 (2.0)	1 (0.7)			1 (0.9)	1 (0.8)		
Subject Withdrew Consent from Follow-Up, n (%)	1 (0.7)	11 (7.4)			4 (3.4)	11 (9.2)		

¹ p-value is derived from the two-sided unstratified log-rank test.

² Hazard Ratio is derived from the unstratified Cox's proportional hazards model with treatment as the independent variable.

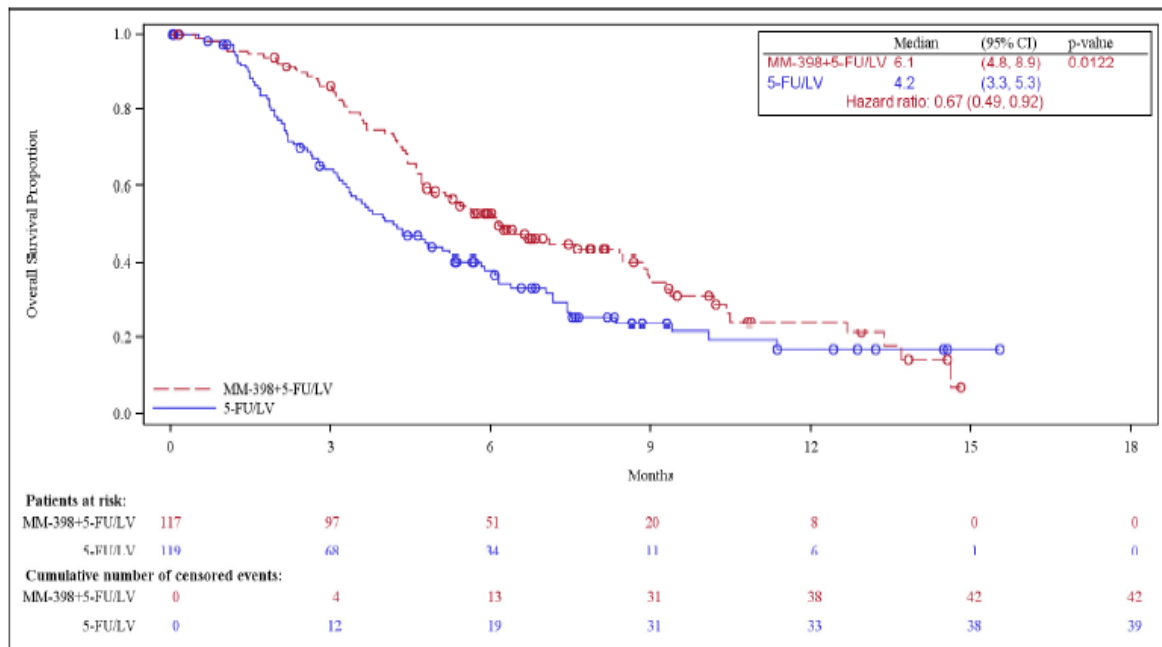
³ Median OS time is the Kaplan-Meier estimate of the median survival time

Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; OS=overall survival

Figura 2. Kaplan-Meier Plot para Supervivencia Global (Meses) – MM-398+5-FU/LV versus 5-FU/LV (población ITT).

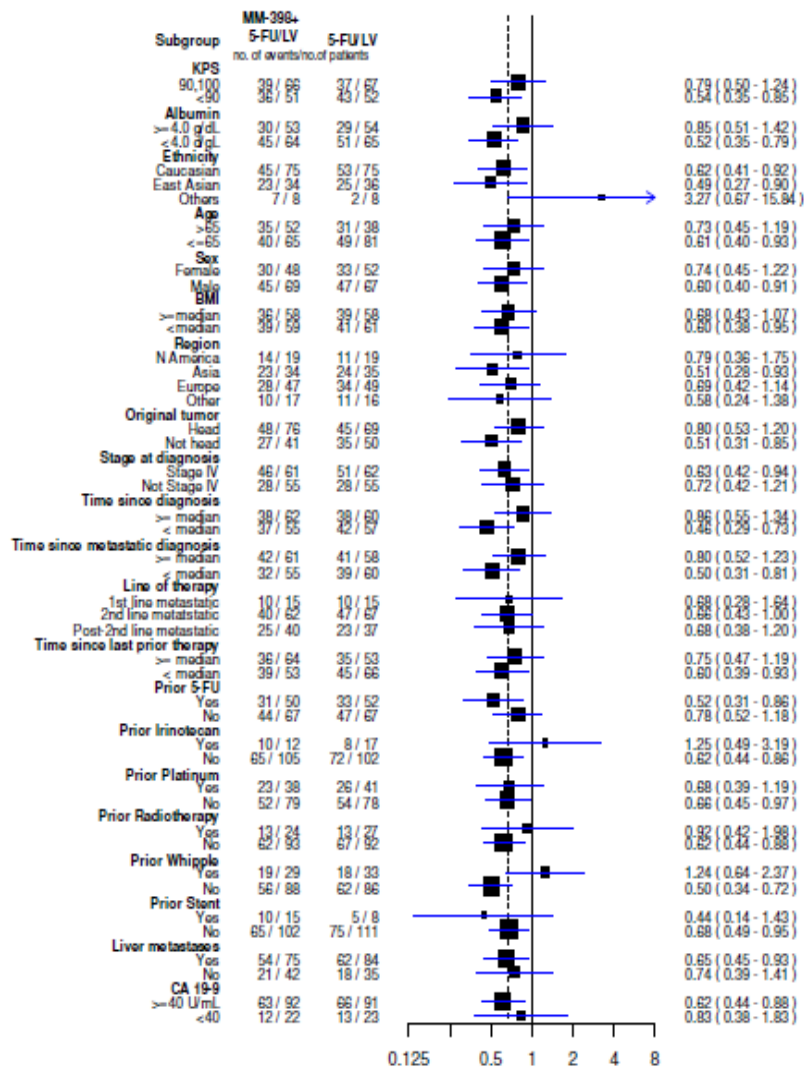
Figura 3).

Figura 3. Análisis de subgrupos de supervivencia global (OS).



Note: p-value is derived from the two-sided unstratified log-rank test. The Hazard Ratio is derived from the unstratified Cox regression analysis. Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat

En el análisis pre-establecido de subgrupos para la SG se confirma la superioridad de la combinación de MM-398+5-FU/LV versus 5-FU/LV para los distintos subgrupos.



Se realizó un análisis exploratorio de los factores pronósticos en cada grupo de tratamiento. Este análisis identificó el diagnóstico de metástasis y la presencia de metástasis hepáticas como factores desfavorables para la OS en todos los grupos de tratamiento. La exposición previa a irinotecan fue un factor pronóstico negativo para MM-398+5-FU/LV, aunque el número de pacientes que lo había recibido era muy escaso.

De los 149 pacientes aleatorizados al brazo control con 5-FU/LV, 14 no recibieron tratamiento, en comparación con 2 en el brazo de MM-398+5-FU/LV y de 3 en el brazo de MM-398 en monoterapia. Se evaluó si este desbalance podía suponer un sesgo en los resultados de OS en el análisis por intención de tratar (ITT) del NAPOLI-1. Estos análisis resultaron en una mediana de las HR (0,682) similar a la HR original del análisis por ITT

(0,67), con el 75% de la HR estimada inferior a 0,70. La mediana de OS fue de 4,3 meses, también similar a 4,2 meses estimada en el análisis original por ITT.

Objetivos secundarios de eficacia

- Supervivencia libre de progresión (PFS)

La combinación de MM-398+5-FU/LV obtuvo una mediana de PFS de aproximadamente el doble que el grupo control de 5-FU/LV, 3,1 meses y 1,5 meses, respectivamente. La HR de PFS fue de 0,56 (p=0,0001). El grupo de MM-398 en monoterapia tuvo una mediana de PFS de 2,7 meses comparado con 1,6 meses en el control de 5-FU/LV con una HR de 0,81 (p=0,1001) (Tabla 5. Figura 4).

Tabla 5. Análisis de eficacia de Supervivencia libre de progresión (PFS) del NAPOLI-1.

Secondary Efficacy Analysis: Progression Free Survival	Monotherapy Comparison				Combination Therapy Comparison			
	MM-398	5-FU/LV	p-value ¹	Hazard Ratio ²	MM-398 + 5-FU/LV	5-FU/LV	p-value ¹	Hazard Ratio ²
ITT Population								
N	151	149			117	119		
Median PFS Time, months (95% CI) ³	2.7 (2.13, 2.89)	1.6 (1.41, 1.84)	0.1001	0.81	3.1 (2.69, 4.17)	1.5 (1.41, 1.84)	0.0001	0.56
Progressed, n (%)	89 (58.9)	89 (59.7)			65 (55.6)	69 (58.0)		
Died, n (%)	38 (25.2)	31 (20.8)			18 (15.4)	23 (19.3)		
Reason for Censoring								
Clinical Deterioration, n (%)	4 (2.7)	3 (2.0)			3 (2.6)	2 (1.7)		
Last non-PD Assessment within 12 Weeks of Cutoff Date, n (%)	4 (2.7)	7 (4.7)			15 (12.8)	7 (5.9)		
Not Treated and No Post-Baseline Tumor Assessment, n (%)	1 (0.7)	10 (6.7)			1 (0.9)	10 (8.4)		
Other, n (%)	15 (9.9)	9 (6.0)			15 (12.8)	8 (6.7)		

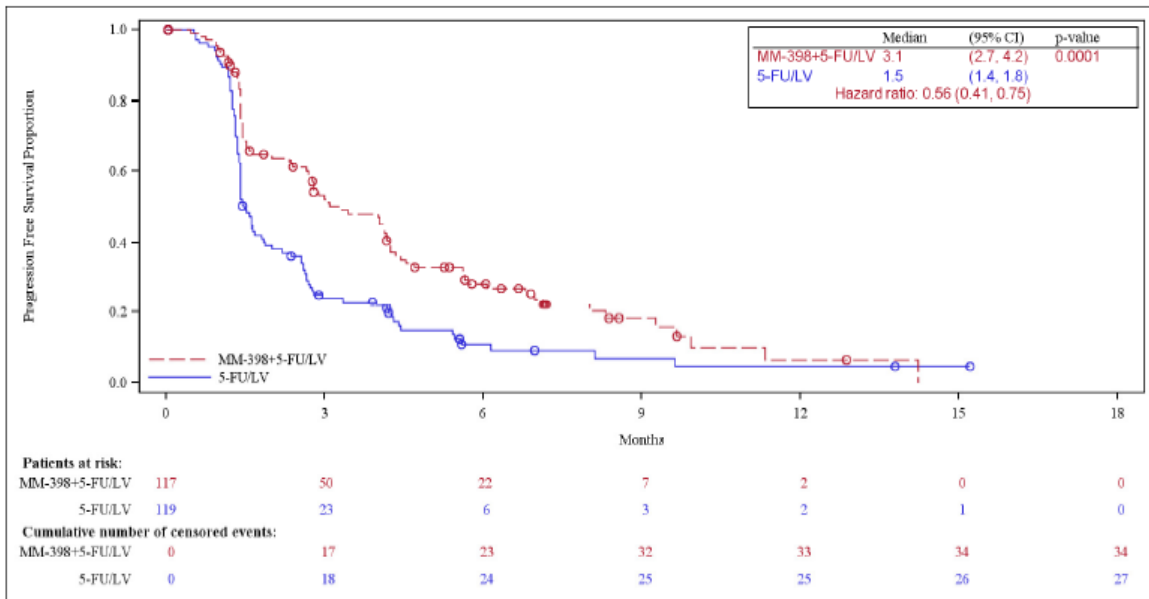
¹ p-value is derived from the two-sided unstratified log rank test.

² Hazard ratios are derived using unstratified Cox's proportional hazards model with treatment as the independent variable.

³ Median PFS time is the Kaplan-Meier estimate of the median survival time

Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; PFS=progression free survival

Figura 4. Kaplan-Meier Plot para Supervivencia libre de progresión (meses) – MM-398+5-FU/LV versus 5-FU/LV (Población ITT).



Note: p-value is derived from the unstratified log-rank test. The Hazard Ratio is derived from the unstratified Cox regression analysis. Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat

- Tasa de respuestas objetivas (ORR)

La OR se definió como el porcentaje de pacientes en la población de estudio con una respuesta global, incluyendo respuesta completa (CR) o respuesta parcial (PR), evaluada por el investigador según RECIST (versión 1.1). Para denominar enfermedad estable (SD) se requería una evaluación de la enfermedad tras al menos 6 semanas del comienzo del tratamiento. Los sujetos con datos insuficientes para evaluar la respuesta se clasificaron como No evaluables para respuesta global.

La combinación de MM-398+5-FU/LV por RECIST v1.1 obtuvo una ORR de 16,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 9,56, 22,92) comparado con 0,8% (IC 95%: 0,00, 2,48) en el brazo control de 5-FU/LV ($p < 0,0001$), con PR en 19 pacientes y en 1 paciente con MM-398+5-FU/LV y 5-FU/LV, respectivamente. La ORR fue superior para MM-398 en monoterapia (6%; IC 95%: 2,18, 9,74) que 5-FU/LV (0,7%; IC 95%: 0,00, 1,98), con PR en 9 pacientes con MM-398 en monoterapia.

- Tiempo hasta el fracaso del tratamiento

La combinación de MM-398+5-FU/LV tuvo una mediana de tiempo hasta el fracaso del tratamiento de 2,3 meses comparado con 1,4 meses para el brazo control de 5-FU/LV ($p = 0,0002$), con una HR de 0,60 a favor del tratamiento de combinación con MM-398. La comparación entre los brazos de MM-398 y 5-FU/LV mostró que no había diferencias en el tiempo al fracaso del tratamiento entre estos dos subgrupos, 1,7 meses y 1,4 meses, respectivamente.

- Respuesta del marcador tumoral CA19.9

Menor porcentaje de pacientes tuvo una reducción del 50% del marcador CA19.9 desde el basal con el tratamiento en el grupo control de 5-FU/LV (<12%) que en los grupos de MM-398+5-FU/LV (29%) y MM-398 en monoterapia (24%).

- Resultados reportados por el paciente:
 - Respuesta beneficio clínico (CBR)

Globalmente, las tasas de CBR fueron <20% y no mostraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. El componente del CBR que principalmente contribuyó a la respuesta fue el dolor. Pocos pacientes tuvieron mejoras en el KPS. El componente del dolor fue evaluado por un diario cumplimentado por el propio paciente, y el grado de cumplimentación del diario fue bajo (60% de los pacientes ITT pertenecían a la población de evaluación de CBR). Otra limitación fue que el algoritmo requería 4 semanas consecutivas para clasificar como mejoría.

- Calidad de vida (QLQ)

El cuestionario EORTC QLQ-C30 se administró básicamente, cada 6 semanas, y el día 30 del seguimiento. Básicamente las puntuaciones fueron similares entre los 3 brazos (MM-398+5-FU/LV, MM-398 en monoterapia y 5-FU/LV). Las puntuaciones en las semanas 6 y 12 mostraron cambios no apreciables desde los basales y sugerían que los efectos del tratamiento eran despreciables. La evaluación de calidad de vida no mostró diferencias sustanciales entre los pacientes tratados en los brazos con MM-398 respecto al brazo control.

Informes de las agencias reguladoras:

- EMEA:

Basado en la revisión de los datos de calidad, seguridad y eficacia, el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) consideró por consenso que el balance beneficio-riesgo de Onivyde es favorable para la siguiente indicación: “Tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorín (LV), en pacientes adultos que han progresado a un tratamiento basado en gemcitabina”.

El CHMP, en base a los datos disponible, considera que irinotecan hidrócloro trihidrato no es una nueva sustancia activa, ya que es un producto previamente autorizado en la Unión Europea.

- FDA:

El 22 de octubre de 2015, la U.S. FDA aprobó Onivyde (inyección de irinotecan liposomal), en combinación con fluorouracilo y LV, para el tratamiento de pacientes con CP avanzado (metastásico) previamente tratado con quimioterapia basada en gemcitabina.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE):

En noviembre de 2016, el NICE de Reino Unido rechazó la aprobación de Onivyde para el tratamiento de pacientes con CP metastásico tras progresión a quimioterapia en gemcitabina porque, aunque las opciones de estos pacientes son muy limitadas, se consideró que el coste del fármaco era muy caro para poderse recomendar.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Tabla 6. Resumen del diseño del estudio: 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.

Referencia: Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Lancet 2016; 387:545–57.

Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico: Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, global.

Nº de pacientes: 417 pacientes aleatorizados.

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control:

- MM-398 monoterapia (experimental).
- MM-398 + 5-FU/LV (experimental).
- 5-FU/LV (control).

Duración del tratamiento: Duración hasta progresión o criterio de discontinuación.

Objetivos:

- objetivo principal: OS
- objetivos secundarios: PFS, tiempo hasta el fracaso del tratamiento, ORR, respuesta de CA19.9 sérico, CBR, calidad de vida y seguridad
- otros objetivos secundarios: Farmacocinéticas de MM-398 en monoterapia y en combinación con 5-FU/LV.

Principales criterios de inclusión y de exclusión: Pacientes ≥ 18 años con CP histológica o citológicamente confirmado y con enfermedad metastásica medible o no medible. Progresión tras una quimioterapia basada en gemcitabina utilizada en neoadyuvancia, adyuvancia (sólo si metástasis aparecieron en los 6 meses tras completar el tratamiento adyuvante) o enfermedad metastásica. KPS ≥ 70 y adecuada función hematológica, hepática y renal. Se incluyeron pacientes que habían recibido previamente irinotecan o 5-FU o ambos.

Análisis estadístico: se planificó por protocolo incluir a 405 pacientes, para analizar la OS tras 305 eventos, y proporcionar al menos un poder del 98% para detectar una HR de muerte con MM-398+5-FU/LV vs 5-FU/LV de 0,5, y al menos un poder del 85% para detectar una HR de muerte con MM-398 vs. 5-FU/LV de 0,67. Se realizaron los análisis de eficacia en la población ITT. Se analizó la seguridad en los que recibieron al menos una dosis de tratamiento en el estudio. Para los análisis de eficacia, la hipótesis nula era: no efecto de MM-398 respecto al control; y no efecto de MM-398+5-FU/LV en OS vs el control. Se controló el error bilateral de 0,05 con el procedimiento de Bonferroni-Holm.

Para las comparaciones de eficacia y QoL, los pacientes asignados a MM-398+5-FU/LV se compararon con el control 5-FU/LV según la enmienda del protocolo (versión 2), mientras que los pacientes asignados a MM-398 en monoterapia se compararon con 5-FU/LV según el protocolo (versiones 1 y 2). Se realizaron análisis de Kaplan-Meier con cada grupo de tratamiento para obtener estimaciones no-paramétricas de la mediana de OS y PFS y tiempo hasta el fracaso del tratamiento. Se calcularon los correspondientes IC del 95% con el método log-log. Se utilizó regresión hazards proporcional no estratificada de Cox para estimas HRs y sus correspondientes IC 95%. Se realizaron dos comparaciones apareada de la OS y la PFS entre los tratamientos de estudios por un test longrank no estratificado. Para evaluar la robustez de los resultados del objetivo principal, se utilizó el modelo de regresión de Cox con selección paso a paso (p para introducir <0,25, p para permanecer <0,15), con potenciales factores pronósticos basales y con el tratamiento como candidatos para la inclusión en el modelo para la OS. Se realizó un análisis estratificado para la OS según los criterios de estratificación en la aleatorización (niveles basales de albúmina, KPS y origen étnico).

Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

Se trata de un estudio multicéntrico, global, aleatorizado, fase III, con un diseño correcto. El objetivo principal es OS y se cumple para la comparación de MM-398+5-FU/LV vs. 5-FU/LV. También se cumplen los objetivos secundarios de PFS y tiempo hasta el fracaso del tratamiento superiores con la combinación de MM-398 frente a 5-FU/LV. No se deteriora la calidad de vida con el empleo de MM-398.

En cuanto a las debilidades, es un protocolo que se enmendó para incluir la rama de combinación con MM-398+5-FU/LV. No se demostró un incremento de KPS y disminución del dolor en este estudio en los pacientes tratados con la combinación con MM-398. El grupo control se considera adecuado porque no hay un estándar tras progresión a tratamiento con gemcitabina, aunque comparaciones de MM-398+5-FU/LV con otras combinaciones como 5-FU y oxaliplatino no se han realizado en este contexto.

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

Las conclusiones del ensayo son robustas y los resultados del ensayo NAPOLI-1 son consistentes en todos los parámetros de eficacia (OS, PFS, tiempo hasta el fracaso del tratamiento y ORR, descenso del marcador tumoral CA 19.9) de superioridad de la combinación de MM-398+5FU/LV vs. 5-FU/LV. Igualmente todos los subgrupos de pacientes se beneficiaron según se demuestra en el análisis preestablecido de OS (figura 3). Hubo una respuesta molecular del marcador tumoral CA19.9 mayor en la rama de la combinación con MM-398. Se trata de un ensayo global, multicéntrico, abierto, aleatorizado, que incluyó más de 400 pacientes con CP metastásico que habían progresado a quimioterapia basada en gemcitabina.

Respecto a la utilidad clínica, en el contexto de pacientes con CP que no tienen opciones eficaces de tratamiento demostradas, éste es el primer ensayo clínico que demuestra de manera clara la eficacia de una combinación con un fármaco (MM-398) no utilizado hasta ahora para CP. El ensayo NAPOLI-1 demuestra un beneficio de 1,9 meses de supervivencia a favor del tratamiento con MM-398+5-FU/LV (6,1 vs. 4,2 meses, HR 0,67,

p=0,0122). Además, la mediana de PFS fue de 3,1 vs. 1,5 meses con la combinación con MM-398 frente a 5-FU/LV, HR 0,56 (p=0,0001). La ORR fue de 7,7% (IC 95%: 2,86-12,52) con MM-398+5-FU/LV vs. 0,8% con 5-FU/LV. Sin que en el ensayo se demostrara un deterioro de la calidad de vida por la adición de MM-398 a 5-FU/LV.

Actualmente, en primera línea las opciones de tratamiento más utilizadas se basan en gemcitabina (gemcitabina en monoterapia y gemcitabina+nab-paclitaxel), por lo que esta combinación con MM-398+5-FU/LV encaja adecuadamente en la secuencia del tratamiento del paciente con CP metastásico. No ocurre lo mismo en los pacientes tratados en primera línea con la combinación de FOLFIRINOX.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

En una revisión sistemática y metaanálisis que se publicó recientemente por Vogel et al., se compararon los ensayos aleatorizados publicados con regímenes con irinotecan y oxaliplatino en pacientes con CP avanzado tratados previamente con quimioterapia basada en gemcitabina. Las diferencias entre los estudios eran muy grandes para poder realizar comparaciones. Todos los estudios que se incluyeron eran ensayos fase 2 o 3, pero sólo el NAPOLI-1 era multicéntrico y multinacional. Las diferencias entre los estudios podían influir en los resultados, porque afectaban a los criterios de inclusión (pacientes con tumores localmente avanzados versus metastásicos), tratamientos previos y subsecuentes, variables de estratificación de los pacientes, razones de discontinuación, tiempo entre la primera y segunda línea de tratamiento, etc. La conclusión de este trabajo fue que pocas opciones existen para los pacientes con CP avanzado/metastásico, por lo que regímenes basados en irinotecan y/u oxaliplatino son opciones en segunda línea tras la progresión a quimioterapia basada en gemcitabina. Sin embargo, los resultados de los estudios CONKO-003 y PANCREOX que evalúan esquemas basados en oxaliplatino son conflictivos. Así, los resultados del NAPOLI-1 llevan a considerar MM-398+5-FU/LV como la mejor opción en estos pacientes.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

- Guía de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2016.

La Guía de ASCO 2016 para el tratamiento de pacientes con CP metastásico recomienda el uso de 5-FU más oxaliplatino, irinotecan, o nal-IRI en segunda línea para pacientes que reúnen los siguientes criterios: primera línea con gemcitabina más nab-paclitaxel, ECOG PS 0-1, perfil de comorbilidades relativamente favorable, preferencias del paciente y tratamiento de soporte agresivo, bomba de infusión de quimioterapia (tipo de

recomendación: consenso informal, beneficios sopesados con riesgos; calidad de la evidencia: baja; fortaleza de la recomendación: moderada).

Ya que la mayoría de los pacientes recibe en primera línea combinaciones con gemcitabina, los resultados de CONKO-003 y NAPOLI-1 no serían aplicables en la mayoría de las situaciones. Sin embargo, el panel de consenso de ASCO sugiere que tras progresión (o toxicidad inaceptable) a un régimen de primera línea de FOLFIRINOX o gemcitabina+nab-paclitaxel, en segunda línea se debería utilizar una quimioterapia que proporcione beneficio clínico. La elección de la segunda línea no está definida; pero es razonable ofrecer fármacos a los que el paciente no haya sido expuesto en primera línea. Gemcitabina más nab-paclitaxel en segunda línea tras FOLFIRINOX si el paciente mantiene un perfil de comorbilidades aceptable y si prefiere un tratamiento agresivo, aunque no se dispone de estudios clínicos randomizados que demuestren su beneficio. De manera similar, 5-FU más oxaliplatino, irinotecan, o nal-IRI se puede ofrecer en segunda línea tras gemcitabina+nab-paclitaxel si el paciente preserva un perfil adecuado de comorbilidades y es candidato a tratamiento agresivo.

En cuanto a la interpretación clínica en esta Guía se indica que no existen buenos datos sobre la segunda línea en CP metastásico tras FOLFIRINOX y gemcitabina+nab-paclitaxel. La extrapolación de datos conduce a la conclusión de que en segunda línea se puede incrementar la OS con tratamiento. La elección de los agentes depende del PS, comorbilidades, tratamientos recibidos en la primera línea, función orgánica y toxicidades residuales de la primera línea.

- Guía de la *European Society of Medical Oncology (ESMO)*:

La segunda línea para CP se debe considerar en función del beneficio-riesgo para el paciente. Si el estado general es correcto, considerando los resultados conflictivos de oxaliplatino, MM-398 puede ser la mejor opción en segunda línea tras la progresión a un tratamiento basado en gemcitabina (II, B).

- Guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM):

Esta Guía indica que no hay un tratamiento estándar de segunda línea. En los pacientes que progresan a gemcitabina o combinaciones basadas en gemcitabina, 5-FU/oxaliplatino o 5-FU/nal-IRI se pueden considerar en pacientes seleccionados con buen PS. Ninguno de estos esquemas ha demostrado eficacia en pacientes que han progresado a FOLFIRINOX o gemcitabina+nab-paclitaxel.

- Consenso de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con CP en España:

Esta Guía de consenso indica que la segunda línea se recomienda en general tras la progresión a la primera línea (IA). La decisión de tratamiento debería basarse en el estado general del paciente, así como en el tratamiento recibido de primera línea. Para los pacientes tratados con un régimen basado en gemcitabina, la quimioterapia con FOLFOX ha demostrado incremento en la supervivencia en comparación con 5-FU en el ensayo CONKO-003. Estos resultados, sin embargo, no se confirmaron en el ensayo PANCREOX, en el que el tratamiento con oxaliplatino resulta detrimental. Más recientemente, el NAPOLI-1 mostró que MM-398+5-FU/LV es superior a 5-FU/LV. Para los pacientes que han recibido quimioterapia basada en 5-FU/LV en primera línea, hay pocos datos para elegir la segunda línea. En general, se recomienda tanto gemcitabina sola como una combinación de gemcitabina.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Actualmente no hay ningún fármaco aprobado en esta indicación para pacientes con CP metastásico tras fracaso del tratamiento basado en gemcitabina.

El ensayo CONKO-003 es un ensayo fase 3, abierto, que aleatorizó a pacientes a 5-FU/LV+oxaliplatino (OFF; N=76) o 5-FU/LV solo (N=84). Se realizó en 16 centros alemanes. Se incluyeron 168 pacientes adultos que habían progresado a primera línea con gemcitabina que se aleatorizaron a 5-FU y ácido folínico (FF) u oxaliplatino y FF (OFF). Con una mediana de seguimiento de 54,1 meses, y 160 pacientes fueron elegibles. La mediana de OS fue superior para el grupo OFF (5,9 meses; IC 95%, 4,1 a 7,4) vs. el grupo FF (3,3 meses; IC 95%, 2,7 a 4), con una HR 0,66 (IC 95%, 0,48-0,91; 0,01). El tiempo a la progresión fue superior con OFF (2,9 meses; IC 95%, 2,4-3,2) vs. FF (2,0 meses; IC 95%, 1,6-2,3), HR: 0,68 (IC 95%, 0,5-0,94; p: 0,019). Los efectos adversos fueron similares en ambas ramas de tratamiento, con excepción de neurotoxicidad grado 1-2, que fue publicada en 29 pacientes (38,2%) y 6 pacientes (7,1%) en los grupos OFF y FF, respectivamente (p=0,001).

El ensayo PANCREOX, fase 3, abierto, aleatorizó a 54 pacientes a FOLFOX6 modificado (mFOLFOX6) y 54 pacientes a 5-FU/LV. Se realizó en 12 centros canadienses. El objetivo principal fue PFS, y los secundarios fueron OS y calidad de vida. Los pacientes se aleatorizaron a mFOLFOX6 y 5-FU/LV en infusión hasta progresión. Más pacientes discontinuaron por efectos adversos en la rama de mFOLFOX6 (20,4% vs. 1,9%) y por progresión en la de 5-FU/LV (74,1% vs. 50%). No se observaron diferencias en PFS (mediana de 3,1 vs. 2,9 meses; p=0,99). La OS fue inferior con mFOLFOX6 (mediana 6,1 vs. 9,9 meses; p=0,02).

El ensayo coreano de Yoo et al. es un fase 2, realizado en una única institución. Se comparó FOLFIRI3 modificado (mFOLFIRI3) y FOLFOX modificado (mFOLFOX) en segunda línea en pacientes refractarios a gemcitabina. El objetivo principal fue la OS a los 6 meses. Sesenta y un pacientes se aleatorizaron a mFOLFIRI3 o mFOLFOX. Las tasas de OS fueron 27% (IV 95%, 13-46%) y 30% (IC 95%, 15-49%), respectivamente. La mediana de OS fue de 16,6 y 14,9 semanas, respectivamente. El control de la enfermedad fue del 23% y 17%, respectivamente. El número de pacientes con toxicidades grado 3-4 fue idéntico (11 pacientes, 38%) en ambos grupos: neutropenia, astenia, diarrea y mucositis, fueron las toxicidades más frecuentes.

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

La FDA y la EMEA posicionan el Onivyde para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico, en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorín (LV), en pacientes adultos que han progresado a un tratamiento basado en gemcitabina.

4.5.2. Categorización

Medicamento huérfano para enfermedad rara.

4.5.3. Innovación

No se dispone de un tratamiento estándar para la segunda línea de CP metastásico; el empleo de fármacos en esta situación constituye en sí una innovación.

La utilización de irinotecan con una nueva formulación liposomal es una innovación.

4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

No se dispone de un biomarcador asociado.

4.5.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento.

Aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con primera línea reciben una segunda línea de quimioterapia.

4.5.6. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Los pacientes que han progresado a una quimioterapia basada en gemcitabina y no reciben MM-398+5-FU/LV pierden un tratamiento que ofrece incremento de la OS sobre 5-FU/LV, con disminución del riesgo de muerte del 33% (HR: 0,67; p=0,012).

4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad.

De los 417 pacientes aleatorizados en el ensayo NAPOLI-1, 398 recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio y se incluyeron en el análisis de seguridad. Para el análisis de efectos adversos, los pacientes que recibieron MM-398 en combinación con 5-FU/LV y en monoterapia se incluyeron dentro del mismo grupo de tratamiento. Los eventos adversos emergentes de tratamiento (TEAE) son los que ocurrieron o empeoraron tras la primera dosis y en los 30 días después de la última administración del fármaco.

Los pacientes tratados con MM-398 en monoterapia recibieron una dosis media total de 410,7 mg/m² que correspondió a una dosis media total de 699,4 mg, en una media de 11,9 semanas de exposición. La media de dosis normalizada en 6 semanas fue de 188,0 mg/m²/6 semanas, con una intensidad de dosis relativa de 90,2%.

Los pacientes tratados con la combinación de MM-398+5-FU/LV recibieron de media una dosis total de 478,8 mg/m², que corresponde a una dosis media total de 828,8 mg en una media de 15 semanas de exposición. La intensidad de dosis media normalizada a las 6 semanas con MM-398+5-FU/LV fue ligeramente inferior (167,5 mg/m²/6 semanas; intensidad de dosis relativa del 83,2%) que con MM-398 en monoterapia.

No se notificaron sobredosis de MM-398 en este ensayo. Tres pacientes recibieron sobredosis de 5-FU y/o LV.

Casi todos los pacientes en cada grupo de tratamiento experimentaron al menos un efecto adverso (AE) (99%) y al menos un TEAE (98,7%). Los pacientes en los grupos con MM-398 tuvieron más TEAE (76,2% y 76,9% con MM-398 en monoterapia y MM-398+5-FU/LV, respectivamente) que los pacientes con 5-FU/LV solo (56%). Más pacientes con MM-398+5-FU/LV tuvieron AE que se relacionaron con el fármaco de ensayo (91,5%) que los de MM-398 en monoterapia (87,1%) o 5-FU/LV (69,4%). La frecuencia de TEAE grado ≥ 3 con MM-398+5-FU/LV fue 53,8%, similar a con MM-398 en monoterapia (51,7%) y fue menor con 5-FU/LV que fue del 17,9%. Mayor porcentaje de pacientes con MM-398 tuvo un TEAE serio (61,2%) que con 5-FU/LV (44,8%) o con MM-398 en combinación (47,9%) (Tablas 7 y 8). Más pacientes con MM-398+5-FU/LV tuvieron TEAE que llevaron a retraso de dosis (61,5%) que con MM-398 en monoterapia (33,3%) o 5-FU/LV (32,1%). TEAE que condujeran a reducciones de dosis fueron más frecuentes con MM-398 (32% en monoterapia y 36,8% en combinación) que con 5-FU/LV (3,7%). Se discontinuó el

tratamiento por TEAE en el 11,6% de MM-398 monoterapia y 11,1% de MM-398+5-FU/LV, en comparación con el 7,5% de 5-FU/LV.

Tabla 7. Resumen de TEA por órganos y sistemas en el ensayo NAPOLI-1.

System Organ Class- - MedDRA version 14.1	MM-398 (N=147) n (%)	MM-398+5- FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Number of Subjects With Any TEAE(s)	145 (98.6)	116 (99.1)	132 (98.5)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	140 (95.2)	108 (92.3)	109 (81.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	107 (72.8)	84 (71.8)	80 (59.7)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	106 (72.1)	73 (62.4)	67 (50.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	68 (46.3)	67 (57.3)	36 (26.9)
INVESTIGATIONS	69 (46.9)	56 (47.9)	35 (26.1)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	54 (36.7)	45 (38.5)	35 (26.1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	41 (27.9)	36 (30.8)	27 (20.1)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	49 (33.3)	33 (28.2)	39 (29.1)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	42 (28.6)	27 (23.1)	30 (22.4)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	24 (16.3)	26 (22.2)	36 (26.9)
PSYCHIATRIC DISORDERS	21 (14.3)	17 (14.5)	20 (14.9)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	6 (4.1)	15 (12.8)	13 (9.7)
VASCULAR DISORDERS	15 (10.2)	14 (12.0)	18 (13.4)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	18 (12.2)	9 (7.7)	11 (8.2)
RENAL AND URINARY DISORDERS	19 (12.9)	7 (6.0)	10 (7.5)
CARDIAC DISORDERS	8 (5.4)	4 (3.4)	5 (3.7)
EYE DISORDERS	3 (2.0)	4 (3.4)	5 (3.7)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	6 (4.1)	4 (3.4)	6 (4.5)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1 (0.7)	3 (2.6)	1 (0.7)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	3 (2.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	3 (2.0)	2 (1.7)	0

5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin

Presentation order by most frequent in the MM-398+5-FU/LV treatment group.

Tabla 8. TEA más frecuentes en los grupos de tratamiento del ensayo NAPOLI-1

Preferred Term - MedDRA version 14.1	MM-398 (N=147) n (%)	MM-398+5- FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Number of Subjects With Any TEAE(s)	145 (98.6)	116 (99.1)	132 (98.5)
DIARRHOEA	103 (70.1)	69 (59.0)	35 (26.1)
NAUSEA	89 (60.5)	60 (51.3)	46 (34.3)
VOMITING	80 (54.4)	61 (52.1)	35 (26.1)
DECREASED APPETITE	72 (49.0)	52 (44.4)	43 (32.1)
FATIGUE	54 (36.7)	47 (40.2)	37 (27.6)
ABDOMINAL PAIN	50 (34.0)	27 (23.1)	42 (31.3)
ANAEMIA	48 (32.7)	44 (37.6)	31 (23.1)
ASTHENIA	35 (23.8)	24 (20.5)	22 (16.4)
ALOPECIA	32 (21.8)	16 (13.7)	6 (4.5)
HYPOKALAEMIA	32 (21.8)	14 (12.0)	12 (9.0)
PYREXIA	29 (19.7)	27 (23.1)	15 (11.2)
WEIGHT DECREASED	29 (19.7)	20 (17.1)	9 (6.7)
OEDEMA PERIPHERAL	28 (19.0)	13 (11.1)	20 (14.9)
CONSTIPATION	26 (17.7)	26 (22.2)	32 (23.9)
NEUTROPENIA	22 (15.0)	27 (23.1)	4 (3.0)
HYPOMAGNESAEMIA	20 (13.6)	7 (6.0)	5 (3.7)
HYPOALBUMINAEMIA	19 (12.9)	7 (6.0)	8 (6.0)
ABDOMINAL PAIN UPPER	17 (11.6)	11 (9.4)	10 (7.5)
DIZZINESS	17 (11.6)	15 (12.8)	13 (9.7)
DEHYDRATION	15 (10.2)	9 (7.7)	9 (6.7)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	15 (10.2)	17 (14.5)	2 (1.5)
BACK PAIN	12 (8.2)	15 (12.8)	16 (11.9)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	10 (6.8)	17 (14.5)	2 (1.5)
MUCOSAL INFLAMMATION	8 (5.4)	12 (10.3)	5 (3.7)
LEUKOPENIA	6 (4.1)	12 (10.3)	1 (0.7)
STOMATITIS	5 (3.4)	16 (13.7)	8 (6.0)
PLATELET COUNT DECREASED	3 (2.0)	12 (10.3)	3 (2.2)

5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin

En la Tabla 9 se resumen los AE grado 3-4 más frecuentes en cada rama de tratamiento del ensayo NAPOLI-1. Sepsis neutropénica grado 3-4 (incluyendo neutropenia febril) ocurrió en 3 (3%) pacientes en el grupo de la combinación y en 6 (4%) en los de monoterapia con MM-398, sin que sucediera ningún evento de este tipo en la rama control. Factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) se administraron en 20 (17%) de los pacientes con MM-398+5-FU/LV y en 17 (12%) con MM-398 en monoterapia, y en 1 (1%) paciente con 5-FU/LV. AE grado 4 sucedieron en 12 (10%) pacientes con la combinación, 24 (16%) con MM-398 en monoterapia, y 9 (7%) en la rama control. La mortalidad a los 30 días fue baja en los 3 grupos (3 [3%] de 117 en el grupo de combinación, 3 [2%] de 151 en el de monoterapia, y 4 [3%] en el control. De los 47 pacientes que fallecieron en el estudio o en los 30 días siguientes a la última dosis del fármaco de estudio, 30 muertes se atribuyeron al CP, 16 a AE (5 relacionadas con el tratamiento según el investigador), y una fue de causa desconocida.

Tabla 9. AE en el ensayo NAPOLI-1.

	Nanoliposomal irinotecan plus fluorouracil and folinic acid combination therapy (n=117)		Nanoliposomal irinotecan monotherapy (n=147)		Fluorouracil and folinic acid control (n=134)	
	Any grade	Grades 3-4	Any grade	Grades 3-4	Any grade	Grades 3-4
Diarrhoea	69 (59%)	15 (13%)	103 (70%)	31 (21%)	35 (26%)	6 (4%)
Vomiting	61 (52%)	13 (11%)	80 (54%)	20 (14%)	35 (26%)	4 (3%)
Nausea	60 (51%)	9 (8%)	89 (61%)	8 (5%)	46 (34%)	4 (3%)
Decreased appetite	52 (44%)	5 (4%)	72 (49%)	13 (9%)	43 (32%)	3 (2%)
Fatigue	47 (40%)	16 (14%)	54 (37%)	9 (6%)	37 (28%)	5 (4%)
Neutropenia*	46 (39%)	32 (27%)	37 (25%)	22 (15%)	7 (5%)	2 (1%)
Anaemia	44 (38%)	11 (9%)	48 (33%)	16 (11%)	31 (23%)	9 (7%)
Hypokalaemia	14 (12%)	4 (3%)	32 (22%)	17 (12%)	12 (9%)	3 (2%)

Data are number of patients (%). The table shows grade 3 and 4 adverse events reported in ≥5% of patients whose treatment included nanoliposomal irinotecan with ≥2% incidence versus fluorouracil and folinic acid. *Includes agranulocytosis, febrile neutropenia, granulocytopenia, neutropenia, neutropenic sepsis, decreased neutrophil count, and pancytopenia.

Table 2: Adverse events

4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

No se dispone de ensayos clínicos comparativos.

4.6.3. Poblaciones especiales

Embarazo

Según datos animales, MM-398 puede causar daño fetal si se administra en el embarazo. No se dispone de datos en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres del riesgo potencial para el feto, por lo que está contraindicado en el embarazo.

Irinotecan cruza la placenta en ratas tras la administración intravenosa. A dosis de 6 mg/kg/día en ratas y conejos se han demostrado trastornos fetales en la organogénesis y teratógenos.

Lactancia

No hay información sobre la presencia de MM-398, irinotecan o SN-38 en la leche humana, o de los efectos en los lactantes o en la producción de leche. Irinotecan está presente en la leche de las ratas si se les administra durante la lactancia.

Debido al riesgo de AE severos en los lactantes está contraindicada su administración durante la lactancia y un mes después tras finalizarla.

Efectos reproductivos en mujeres y hombres

Dado que Onivyde puede causar daño fetal en mujeres embarazadas, se recomienda el uso de contracepción eficaz durante el tratamiento con éste y un mes después de la última dosis en mujeres.

En hombres por el potencial efecto genotóxico, se recomienda el uso de anticonceptivos de barrera durante el tratamiento con Onyvide y hasta 4 meses después de la última dosis.

Uso pediátrico

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de MM-398 en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

En los estudios publicados no se han reportado diferencias globalmente en seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

Sexo

Los estudios de farmacocinética sugieren que el sexo no tiene relevancia clínica en cuanto al efecto en la exposición a irinotecan y SN-38.

Insuficiencia renal

En los análisis de farmacocinética, la insuficiencia renal ligera-moderada no tuvo efecto en la exposición de SN-38 tras ajustas por superficie corporal. No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30 mL/min).

Raza

Los estudios de farmacocinética sugieren que los asiáticos tienen un 56% de menos de concentración de irinotecan total y un 8% más de concentración total de SN-38 que los blancos.

Disfunción hepática

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con disfunción hepática. En los análisis de farmacocinética, los pacientes con concentraciones basales de bilirrubina de 1-2 mg/dL tenían una media de concentraciones totales de SN-38 que estaba incrementada en un 37% en comparación con los niveles de bilirrubina basales <1 mg/dL; sin embargo, no se demostró efecto de las concentraciones elevadas de GPT/GOT en las concentraciones totales de SN-38. No se dispone de datos en pacientes con bilirrubina >2 mg/dL.

4. CONCLUSIONES

Onivyde es irinotecan liposomal, que en combinación con 5-FU/LV ha demostrado incremento de la OS en pacientes con CP metastásico que han progresado a un

tratamiento basado en gemcitabina. En monoterapia no se debería emplear según los resultados del ensayo NAPOLI-1.

La dosis recomendada de Onivyde es de 80 mg/m² intravenoso en 90 minutos cada dos semanas. Habitualmente se utiliza premedicación con corticoesteroides y antieméticos 30 minutos antes de la administración del fármaco. En pacientes portadores en homocigosis de UGT1A1*28 se recomienda comenzar a dosis de 60 mg/m² cada 2 semanas, y se podría valorar incrementar la dosis en ciclos sucesivos según la tolerancia.

Los AE más frecuentes (≥20%) con Onivyde: diarrea, astenia, vómitos, náusea, disminución de apetito, estomatitis y pirexia.

Las alteraciones de laboratorio más frecuentes (≥10% grado 3-4) fueron linfopenia y neutropenia.

Se debe evitar el uso de inductores e inhibidores potentes de CYP3A4 desde las semanas previas al uso de Onivyde.

No se dispone de ensayos comparativos de Onivyde con otros medicamentos en esta indicación. Tampoco se dispone de ninguna terapia aprobada para el tratamiento de pacientes con CP en segunda línea. Aproximadamente el 40% de los pacientes tratados en primera línea con CP sería candidato a un tratamiento de segunda línea. Los pacientes candidatos deberían tener buen estado general (ECOG PS 0-1) y niveles de bilirrubina normales para recibir el tratamiento de combinación de Onivyde más 5-FU/LV.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda el uso de ONIVYDE, que es un inhibidor de la topoisomerasa, en combinación con 5-FU y LV, para el tratamiento de pacientes con CP metastásico tras progresión a un tratamiento basado en gemcitabina.

Se recomienda en pacientes que tengan buen estado general, ECOG PS 0-1. No se recomienda el uso de este fármaco en pacientes que tengan niveles de bilirrubina sérica por encima del límite de la normalidad. En los pacientes que sean portadores conocidos en homocigosis del alelo UGT1A1*28 no se debería emplear o empezando a dosis reducidas.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. Lancet 2011;378:607–20.
2. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:699–708.

3. Burris III HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as firstline therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15 (6):2403–2413.
4. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960–66.
5. Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24 (24): 3946–3952.
6. Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern cooperative oncology group. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(23):3778–3785.
7. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern cooperative oncology group trial E2297. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(15):3270–3275.
8. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(33):5513–5518.
9. Bernhard J, Dietrich D, Scheithauer W, et al. Clinical benefit and quality of life in patients with advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone: a randomized multicenter phase III clinical trial— SAKK 44/00-CECOG/PAN.1.3.001. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(22):3695–3701.
10. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817–182.
11. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691-1703. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jan 31;107(2).
12. 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 Feb 6;387(10018):545-57.

13. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207793lbl.pdf.
14. Vogel A, Ciardiello F, Hubner RA, et al. Post-gemcitabine therapy for patients with advanced pancreatic cancer – A comparative review of randomized trials evaluating oxaliplatinand/or irinotecan-containing regimens. *Cancer Treatment Reviews* 50 (2016) 142–147.
15. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. 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;32:2423-9.
16. Gill S, Ko Y-J, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind B, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: A randomized phase III study of 5FU/LV with or without oxaliplatin for 2nd line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016. pii: JCO685776.
17. Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:2784-96.
18. Ducreux M, Cuhna A S, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(Supplement 5): v56–v68.
19. Vera R, Dotor E, Feliu J, et al. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol*. 2016;18:1172-8.
20. Hidalgo M, Álvarez R, Gallego J, et al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2016 Dec 19. [Epub ahead of print].
21. Yoo C, Hwang JY, Kim J-E, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 2009;101, 1658-63.
22. Nal-IRI (MM-398) Investigator’s Brochure.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No declaro tener ningún conflicto de intereses en relación con este Informe de Evaluación.

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS