

Irinotecan liposòmic pegilat en combinació per al tractament del càncer de pàncrees metastàtic en progressió a gemcitabina

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
13 de setembre del 2018



CatSalut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Servei Català
de la Salut

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Experts clínics externs: Experts clínics externs: Dra. Berta Laquente (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Institut Català d'Oncologia), Dra. Teresa Macarulla (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de la Vall D'Hebron) i Dra. Laura Visa (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital del Mar).
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia/ Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Sandra Fontanals / Mireia Riba

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Irinotecan liposòmic pegilat en combinació per al tractament de segona línia del càncer de pàncrees metastàtic. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública setmpre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2018, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2018: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	5
3. Àrea descriptiva del medicament.....	6
3.1. Mecanisme d'acció	6
3.2. Indicacions i data d'autorització	6
3.3. Posologia i forma d'administració.....	7
3.4. Utilització en poblacions especials.....	7
3.5. Dades farmacocinètiques.....	8
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis	14
6. Avaluació de la seguretat	14
6.1. Esdeveniments adversos.....	14
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	16
6.2. Pla de gestió de riscos.....	17
7. Validesa interna i aplicabilitat	17
8. Àrea econòmica.....	19
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	19
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	20
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	21
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	21
Avaluacions per altres organismes	23
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	24
Bibliografia.....	26

1. Punts clau

- El càncer de pàncrees és un dels més agressius i amb menys percentatge de curació. Presenta alta taxa de mortalitat, principalment degut a que la majoria dels pacients (>50%) presenten malaltia metastàtica al diagnòstic, amb una mediana de supervivència de només 7-11 mesos.
- L'adenocarcinoma és el subtipus més freqüent (> 90%). La finalitat del tractament del càncer de pàncrees és pal·liativa per assolir millores en la simptomatologia i en la qualitat de vida dels pacients i allargar-ne la supervivència.
- Malgrat els avenços recents que han millorat significativament els resultats de la primera línia del càncer de pàncrees metastàtic, eventualment tots els pacients desenvoluparan progressió de la malaltia.
- No hi ha un estàndard de tractament de la segona línia del càncer de pàncrees. Fins al moment, la gemcitabina s'ha utilitzat habitualment com a segona línia per a pacients que prèviament no l'hagin rebut. Si el pacient ja ha rebut tractament previ amb gemcitabina, es recomana l'ús d'esquemes amb fluoropirimidines, amb variabilitat amb els esquemes emprats.
- L'irinotecan pegilat està indicat en el tractament de l'adenocarcinoma de pàncrees metastàtic, en combinació amb 5-fluorouracil (5-FU) i àcid folínic (AF), en pacients adults que han empijorant després d'un tractament amb gemcitabina.
- L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de Nal-IRI per al tractament del càncer de pàncrees prové d'un estudi pivot de fase III, el NAPOLI-1.
- L'estudi va demostrar diferències en la seva variable principal d'eficàcia (SG) amb una mediana de benefici de supervivència d'1,9 mesos a favor del braç experimental (6.1 vs 4.2 mesos, HR 0.67, p = 0.0122). Respecte les variables secundàries, la combinació de nal-IRI + 5-FU / AF va aconseguir retardar la progressió de la malaltia (3.1 vs 1.5 mesos HR 0.56, p <0.001).
- En comparació amb el braç de control de 5-FU / AF gairebé totes les reaccions adverses (RA) es van observar més freqüentment en el braç combinat. Aquestes diferències van generar més reduccions de dosis (33% vs. 4%) i discontinuacions de tractament (11% vs. 8%).
- Les reaccions adverses més freqüents a l'estudi pivot (incidència ≥ 20%) de nal-IRI + 5-FU/AF van ser: diarrea, nàusees, vòmits, disminució de la gana, neutropènia, fatiga, astènia, anèmia, estomatitis i pirèxia.
- No es disposa de les dades de qualitat de vida finals segons el qüestionari EORTC- QLQ-C30. No obstant, segons una anàlisi de les diferències de tractament pel que fa al temps sense símptomes de progressió de la malaltia o toxicitat ajustat a la qualitat (Q-TWiST) els pacients amb nal-IRI estaven més temps de mitjana sense símptomes de progressió de la malaltia o toxicitat que els pacients del braç control.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS EXCEPCIONAL

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El càncer de pàncrees és un dels més agressius i amb menys percentatge de curació. A Europa, el càncer del pàncrees és el setè càncer més freqüent, i representa el 2,9% en homes i el 3,2% en dones. És també la cinquena causa més important de mort per càncer a Europa (1)(2).

És poc freqüent el diagnòstic abans dels 45 anys. En el 80% dels casos ocorre en edats compreses entre els 60 i 80 anys. Presenta alta taxa de mortalitat, principalment degut a que la majoria dels pacients (>50%) presenten malaltia metastàtica al diagnòstic, amb una mediana de supervivència de només 7-11 mesos. El 30%-40% dels pacients presenten malaltia localitzada però no resecable quirúrgicament, amb supervivències d'11-18 mesos. La taxa de supervivència del primer any és baixa, al voltant del 11-28% i menys del 6% sobreviu als 5 anys. La finalitat del tractament és pal·liativa per assolir millores en la simptomatologia i en la qualitat de vida dels pacients i allargar-ne la supervivència(2).

Es descriuen tres tipus de càncer de pàncrees: l'adenocarcinoma ductal infiltrant, el carcinoma de cèl·lules acinar i el pancreatoblastoma (principalment en nens). L'adenocarcinoma és el subtipus més freqüent (> 90%).

2.2. Tractament de la malaltia

La majoria d'estudis amb agents quimioteràpics en monoteràpia o en combinació han assolit baixes taxes de resposta en el càncer de pàncrees.

Malgrat els avenços recents (5-fluorouracil (5-FU)/àcid folínic (AF) amb irinotecan i oxaliplatí (FOLFIRINOX) i gemcitabina / nab-paclitaxel) que han millorat significativament els resultats de la primera línia del càncer de pàncrees metastàtic (amb taxes de resposta entre el 23% i el 31%, supervivència lliure de progressió (SLP) de 5,5-6,6 mesos, i supervivència global (SG) entre 8,5 i 11 mesos), eventualment tots els pacients desenvoluparan progressió de la malaltia. Les opcions de tractament a les línies posteriors són limitades i no hi ha cap estàndard de tractament en aquest escenari. Malgrat la manca d'assaigs clínics que confirmin el seu benefici després de la primera línia, la quimioteràpia basada en gemcitabina s'ha utilitzat habitualment com a segona línia per a pacients que prèviament no l'hagin rebut. Si el pacient ja ha rebut tractament previ amb gemcitabina, es recomana generalment l'ús d'esquemes amb fluoropirimidines. Recentment l'EMA ha aprovat l'irinotecan liposòmic pegilat (nal-IRI) en combinació per al tractament en segona línia del càncer de pàncrees avançat, objecte d'aquest informe.

En la segona línia de tractament, el pronòstic és molt dolent i la tolerància esdevé un problema encara més important.

A l'annex 2 es poden consultar amb més detall les característiques comparatives dels diferents tractaments disponibles en la indicació avaluada.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de l'Irinotecan liposòmic pegilat

Irinotecan liposòmic pegilat (Onivyde®)	
Laboratori	Shire
Presentacions	Onivyde® 5 mg/ml concentrat per a solució per a perfusió, 1 vial de 10 ml
Excipients de declaració obligatòria	Sodi
Codi ATC/ Grup terapèutic	L01XX19/ Altres agents antineoplàstics
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA), medicament orfe
Data de comercialització/finançament de la indicació	Pendent
Condicions de dispensació	Medicament Hospitalari

Es recomana consultar la fitxa tècnica (3) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

El principi actiu de l'irinotecan liposòmic pegilat (Nal-IRI) és l'irinotecan (inhibidor de la topoisomerasa) encapsulat en una vesícula bicapa lipídica o liposoma.

L'irinotecan és un derivat de la camptotecina. Les camptotecines actuen com a inhibidors específics de l'enzim ADN-topoisomerasa I. L'irinotecan i el seu metabòlit actiu, l'SN-38, s'uneixen de forma reversible al complex ADN-topoisomerasa I i produeixen lesions en l'ADN monocatenari que bloquegen la forquilla de replicació i són responsables de la citotoxicitat. L'irinotecan és metabolitzat per la carboxilesterasa a SN-38. El SN-38 és aproximadament 1.000 vegades més potent que l'irinotecan com a inhibidor de la topoisomerasa I purificada, procedent d'estirps cel·lulars tumorals d'éssers humans i rosegadors.

Efectes farmacodinàmics: S'ha demostrat en models animals que nal-IRI amplia les concentracions plasmàtiques de l'irinotecan i prolonga l'exposició al seu metabòlit actiu, el SN-38, en la ubicació del tumor.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (14/10/2016)

- Tractament de l'adenocarcinoma de pàncrees metastàtic, en combinació amb 5-fluorouracil (5-FU) i àcid folínic (AF), en pacients adults que han empijorant després d'un tractament amb gemcitabina.

FDA (22/10/2015)

- Tractament de l'adenocarcinoma de pàncrees metastàtic, en combinació amb 5-fluorouracil (5-FU) i àcid folínic (AF), en pacients adults que han progressat després d'un tractament amb gemcitabina.

3.3. Posologia i forma d'administració

L'irinotecan liposòmic pegilat (Nal-IRI) és una formulació amb propietats farmacocinètiques diferents a les de l'irinotecan no liposòmic. La concentració i presentació són diferents a les de les formulacions d'irinotecan no liposòmics. No és equivalent a altres formulacions d'irinotecan no liposòmics, i per tant, no s'han d'intercanviar.

Nal-IRI, l'AF i el 5-FU s'han d'administrar en ordre consecutiu. La dosi i la pauta recomanades de Nal-IRI és de 80 mg/m² per via intravenosa durant 90 minuts, seguits de 400 mg/m² d'AF per via intravenosa durant 30 minuts, seguits de 2.400 mg/m² de 5-FU per via intravenosa durant 46 hores, administrats cada 2 setmanes. La dosi aprovada per la FDA és de 70 mg/m² d'acord a la concentració d'irinotecan lliure, que equival a 80 mg/m² d'irinotecan com a clorhidrat trihidrat).

Nal-IRI no s'ha d'administrar en monoteràpia.

En els pacients homozigòtics per a l'al·lel UGT1A1 * 28, s'ha de valorar la possibilitat de començar amb una dosi d'inici de Nal-IRI reduïda de 60 mg/m². Si es tolera en els cicles següents, s'ha de considerar augmentar la dosi de Nal-IRI a 80 mg/m². Segons l'FDA, la dosi d'inici en aquests pacients és de 50 mg/m².

La dosi d'AF no necessita ajustament. En el cas de les toxicitats de grau 1 i 2, no es recomana cap modificació de la dosi de Nal-IRI i 5-FU.

Es recomana consultar la fitxa tècnica (4) per a obtenir informació detallada i actualitzada dels ajustaments de dosi recomanats per a aquest fàrmac.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	El 41% dels pacients tractats amb Nal-IRI al programa clínic era ≥ 65 anys. No es recomana cap ajustament de la dosi.
Pediatria	No es disposa de dades en nens i adolescents ≤ 18 anys.
Insuficiència renal	No s'ha realitzat cap estudi específic sobre insuficiència renal amb Nal-IRI. No es recomana ajustar la dosi en els pacients amb insuficiència renal lleu a moderada. No es recomana utilitzar Nal-IRI en els pacients amb insuficiència renal greu (ClCr <30 ml / min).
Insuficiència hepàtica	No s'ha realitzat cap estudi específic sobre insuficiència hepàtica amb Nal-IRI. S'ha d'evitar el seu ús en pacients amb bilirubina > 2,0 mg/dl, o aspartat aminotransferasa (AST) i alanina aminotransferasa (ALT) > 2,5 vegades el límit superior de la normalitat (LSN) o > 5 vegades el LSN si hi ha metàstasi hepàtica.
Embaràs i lactància	Contraindicat.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Taula 4. Característiques principals de l'assaig pivot

Estudi NAPOLI-1(5)	
Disseny	Fase III. Multicèntric, multinacional, de tres braços de tractament (inicialment 2), aleatoritzat (1:1:1), obert, de superioritat
Nombre de pacients	417
Criteris d'estratificació	nivells d'albúmina (≥ 4.0 g / dL vs. <4.0 g / dL), Karnofsky performance status (KPS) (70 i 80 vs. ≥ 90), i ètnia (caucàsica vs Àsia oriental vs. altres).
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> -adenocarcinoma de pàncrees metastàtic -en progressió després de tractament amb gemcitabina en el context metastàtic, localment avançat o en context (neo) adjuvant si la recurrència de la malaltia es produïa en els 6 mesos posteriors a finalitzar l'adjuvència. -malaltia mesurable segons RECIST v 1.1 -estat funcional ≥ 70 en l'escala de Karnofsky (KPS) - concentració de bilirubina normal, concentració de transaminases $\leq 2,5$ vegades el LSN o ≤ 5 vegades el LSN en els pacients amb metàstasi hepàtica i albúmina $\geq 3,0$ g / dl -funció renal i hematològica normal -electrocardiograma normal
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> -metàstasis actives al SNC -trastorn gastrointestinal clínicament significatiu, incloent trastorns hepàtics, sagnat, inflamació, oclusió o diarrea> Grau 1 -esdeveniments tromboembòlics arterials greus (infart de miocardi, <i>angina pectoris</i> inestable, vessament cerebral) menys de 6 mesos abans de la seva inclusió. -insuficiència cardíaca congestiva Classe III o IV de la New York Heart Association (NYHA), arítmies ventriculars o pressió arterial no controlada.
Grups de tractament	<p>En el protocol original (versió 1), es va realitzar l'aleatorització en una relació 1: 1 amb la monoteràpia amb nal-IRI respecte el braç de control 5-FU / AF. A partir de la versió 2 del protocol, es va afegir un tercer braç per investigar nal-IRI en combinació amb 5-FU / AF.</p> <p>A: Nal-IRI (MM 398) en monoteràpia (N = 151): 120 mg / m² en perfusió intravenosa durant 90 minuts cada 3 setmanes. Als pacients homozigots per a l'al·lel UGT1A1 * 28 la dosi inicial de Nal-IRI va ser 80 mg/m².</p> <p>B: 5-FU / AF (N = 149): AF 200 mg / m² per via intravenosa durant 30 minuts, seguit de 5-FU 2.000 mg / m² per via intravenosa durant 24 hores, administrats els dies 1, 8, 15 i 22 d'un cicle de 6 setmanes (2 setmanes de descans). D'aquests pacients, 119 es van aleatoritzar després d'incloure el tercer braç de tractament</p> <p>C: Nal-IRI + 5-FU / AF (N = 117) : Nal-IRI 80 mg / m² en perfusió intravenosa durant 90 minuts, seguit d'AF 400 mg / m² per via intravenosa durant 30 minuts, seguit de 5-FU 2.400 mg / m² per via intravenosa durant 46 hores, administrats cada 2 setmanes.</p> <p>Als pacients homozigots per a l'al·lel UGT1A1 * 28 es va administrar una dosi inicial més baixa de Nal-IRI de 60 mg/m².</p> <p>El tractament es mantenia fins a progressió, toxicitat inacceptable.</p> <p>Es va definir al protocol que les comparacions d'eficàcia entre el braç A i el B inclourien tots els pacients assignats aleatòriament a qualsevol braç, en qualsevol de les versions del protocol. Les comparacions d'eficàcia entre el braç B i el C inclourien només pacients aleatoritzats a partir de la versió 2 del protocol o posterior.</p>
Variable principal i tipus d'anàlisi	Supervivència global (SG). Anàlisi per ITT.

Càlcul de mida mostral	Per als càlculs de la mida de la mostra, es va assumir una SG mediana de 4,5 mesos per a la monoteràpia amb Nal-IRI (braç A), 3 mesos per al braç de control (Braç B) amb 5-FU/AF i 6 mesos per al braç combinat (Braç C), corresponent a una HR de 0,67 i 0,5 a favor del braç A i el braç C respecte del braç B, respectivament. Tant el braç A com el C es van comparar amb el braç B. Després d'afegir un tercer braç d'estudi es van ajustar els càlculs estadístics de manera que el nombre total de pacients requerits eren 405; l'anàlisi primària per a l'SG es produiria després de 305 esdeveniments de defunció.
-------------------------------	--

Taula 5. Variables utilitzades als assaigs

Variables dels assaigs	
Variable principal	Comentaris
Supervivència Global (SG)	Temps des de la aleatorització fins a la mort per qualsevol causa
Variables secundàries rellevants	Comentaris
Supervivència lliure de progressió (SLP)	Temps des de l'inici del tractament fins la progressió o mort per qualsevol causa, avaluada per l'investigador.
Taxa de resposta global (TRG)	Percentatge de pacients que assoleixen resposta completa (RC) o parcial (RP) segons criteris RECIST v 1.1 després del tractament avaluada per l'investigador. Inclou respostes confirmades per l'investigador ≥ 4 setmanes després de la valoració de resposta inicial i respostes no confirmades.
Temps fins fracàs del tractament (TTF)	Temps des de l'inici del tractament fins la finalització del mateix per qualsevol causa: progressió de la malaltia, no eficàcia, intolerància, mort per càncer o per qualsevol altre motiu.
Resposta segons el marcador tumoral	Disminució del 50% del nivell de CA19-9 en relació amb el nivell de referència almenys una vegada durant el període de tractament.
Taxa de benefici clínic (TBC)	Basat en l'avaluació del dolor a través del consum d'analgèsics. Els pacients registraven diàriament l'avaluació del dolor i el consum d'analgèsics mentre durés la seva participació a l'estudi.
Qualitat de vida	Avaluada segons el qüestionari EORTC QLQ-C30

Característiques dels pacients inclosos

Les característiques demogràfiques dels pacients i de la malaltia en el moment de la seva inclusió estaven ben equilibrades entre els diferents grups de l'assaig.

A la població per intenció de tractar, la mediana d'edat va ser de 63 anys (31-87 anys), el 57% eren homes, el 61% eren de raça blanca i el 33% eren asiàtics. La concentració d'albumina basal mediana era de 3,6g/dl. Al grup de nal-IRI en combinació amb 5-FU/AF es van incloure més pacients >65 anys que al grup control (52 vs 38 pacients >65 anys i 65 vs 81 pacients ≤ 65 anys); la puntuació basal en l'escala KPS estava globalment ben equilibrada entre ambdós grups, si bé globalment hi havia més pacients amb KPS de 90-100 (55% dels pacients) que de KPS 70-80 (45%). Les característiques de la malaltia eren les següents: el 68% dels pacients tenia metàstasi hepàtica i el 31% tenia metàstasi al pulmó; el 12% dels pacients no havia rebut prèviament cap línia de tractament per a la malaltia metastàtica (van rebre tractament neoadjuvant, adjuvant o localment avançat), el 56% havia rebut prèviament 1 línia de tractament per a la malaltia metastàtica, el 32% havia rebut prèviament 2 línies o més de tractament per a la malaltia metastàtica. 63 pacients es van aleatoritzar en la versió de protocol 1 (5).

Taula 6. Resultats estudi NAPOLI-1 (tall febrer de 2014)

S'inclouen només els resultats de la branca de combinació de nal-IRI/5-FU/AF respecte la combinació de 5-FU/AF.

Variable avaluada a l'estudi	Nal-IRI +5-FU/AF (N = 117)	5-FU/AF (N = 119)	HR (IC95%)	p
Nº de morts (%)	75 (64,1)	80 (67,2)		
SG mediana (mesos, (IC95%))	6,1 (4,8-8,9)	4,2 (3,3-5,3)	0,67 (0,49-0,92)	0,0122
Mort o progressió, n (%)	83 (70,9)	92 (77,3)		
SLP mediana (mesos, IC95%)	3,1 (2,7- 4,2)	1,5 (1,4- 1,8)	0,56 (0,41-0,75)	0,0001
TRG confirmada (RC+RP) n, (%), IC95%)	9 (7,69 (2,86- 12,5))	1 (0,84 (0,0- 2,48))	-	0,009
Malaltia estable (ME) n (%)	47 (40,2)	26 (21,8)	-	-
TRG no confirmada (RC+RP), n, (%), IC95%)	19 (16,2 (9,6- 22,9))	1 (0,8 (0,0-2,5))	OR= 15,4 (8,5-22,3)	< 0,0001
Nº de fracassos del tractament (%)	62 (52,9)	70 (58,8)		
TTF mediana (mesos, (IC95%))	2,3 (1,58-2,79)	1,4 (1,31-1,41)	0,60	0,0002
Pacients amb avaluació de marcador tumoral	97	81	-	-
Durada de la resposta (setmanes)	10	6	-	-
Resposta segons el marcador tumoral, n (%)	28 (28,9)	7 (8,6)	-	0,0006

Qualitat de vida:

Segons indica l'EPAR, les puntuacions basals de l'estat global de salut, l'escala funcional i els símptomes de l'EORTC QLQ-C30 eren similars entre els braços de tractament. Globalment, pel que fa al funcionament físic, el funcionament emocional i el funcionament cognitiu, les puntuacions de base eren de >75 punts, indicant un alt nivell de funcionament. A la setmana 6 i la setmana 12 no es van registrar canvis apreciables en aquests dominis. Respecte les escales de símptomes, les puntuacions medianes al inici es trobaven en el rang de 0-33, indicant baixos nivells de simptomatologia. No es van registrar canvis apreciables en les puntuacions medianes a la setmana 6 i la setmana 12 per al dolor, la dispnea, l'insomni, la pèrdua de la gana i el restrenyiment. Es va registrar un augment posterior en les puntuacions medianes dels símptomes, passant de 0 (és a dir, cap simptomatologia) a 16,7-33,3 per les nàusees / vòmits i diarrea.

Degut a l'elevada taxa d'abandonament-suspensió del tractament, no es disposa de les dades detallades de qualitat de vida. Tanmateix, si que es disposa d'una anàlisi de les diferències de tractament pel que fa al temps sense símptomes de progressió de la malaltia o toxicitat ajustat a la qualitat (Q-TWiST) (6). L'SG es va desglossar en el temps amb toxicitat de grau ≥3 (TOX), temps sense progressió de la malaltia (REL) i el temps sense símptomes de progressió de la malaltia o toxicitat de grau ≥3 (TWiST).

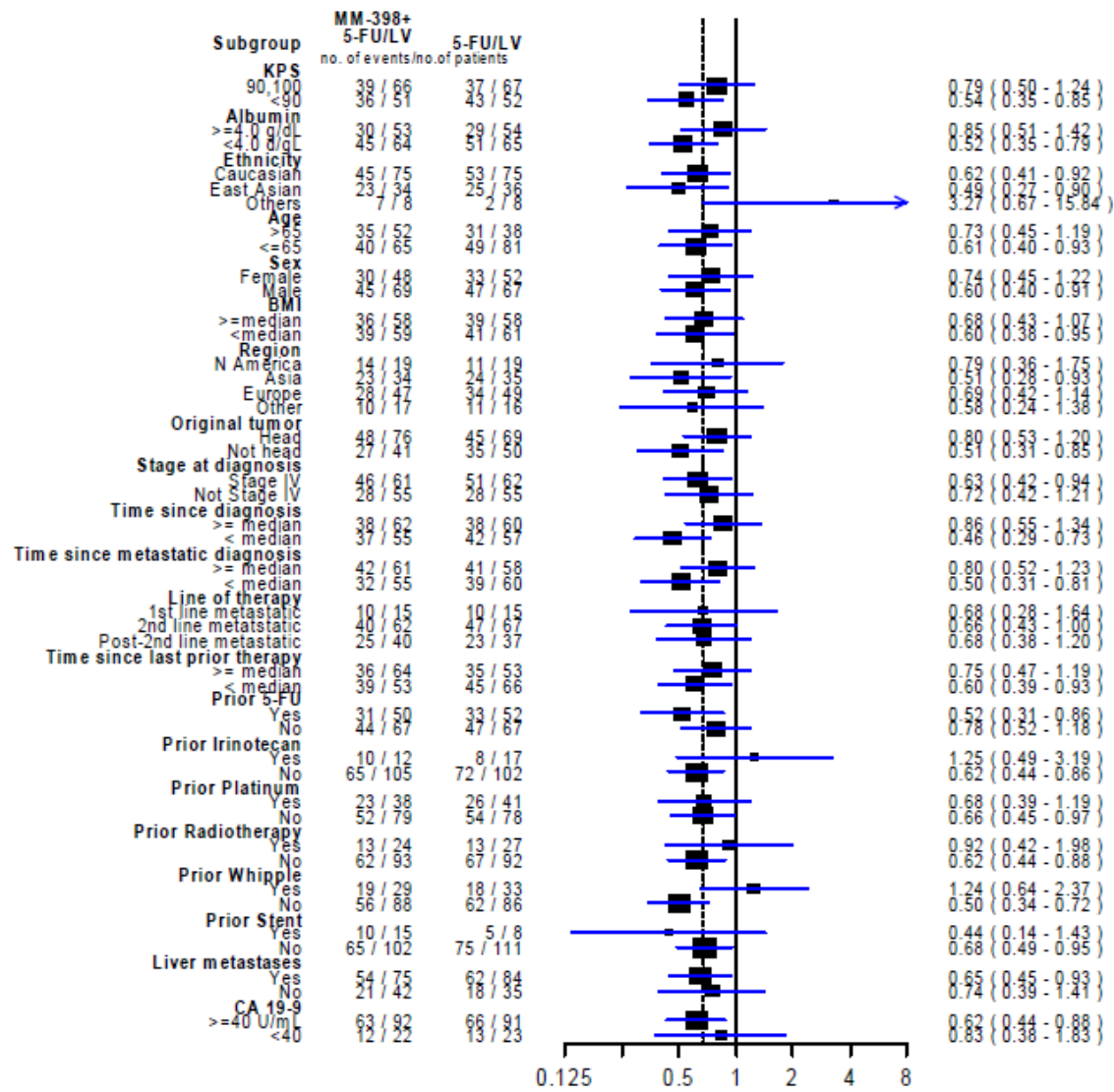
La mitjana de Q-TWiST es va calcular ponderant el temps per una utilitat de 1.0 pel TWiST i de 0.5 per TOX i REL.

Els pacients tractats amb nal-IRI + 5-FU / AF (n = 117) vs 5-FU / AF (n = 119) van estar significativament més temps de mitjana en TWiST (3.4 vs 2.4 mesos) i TOX (1.0 vs. 0.3 mesos), però similars REL (2,5 vs 2,7 mesos). En el cas base, els pacients amb nal-IRI + 5-FU / AF tenien 1,3 mesos (0,9-1,6 mesos) més de Q-TWiST (IC del 95%: 0,4-2,1; 5,1 vs 3.9),

Anàlisi de subgrups:

Entre les anàlisis preestablertes d'SG segons subgrups, es va observar un efecte de tractament favorable a 5-FU/AF respecte el braç de combinació amb nal-IRI en les ètnies diferents de l'asiàtica i la caucàsica, en pacients sotmesos a intervenció de Whipple prèvia i en aquells que havien rebut irinotecan prèviament. Aquesta troballa també es confirma en les anàlisis univariants i multivariants realitzades per identificar possibles factors pronòstics tant per SG com per SLP, que demostren consistentment que el tractament previ amb irinotecan juntament amb l'edat > 65 pot afectar negativament el pronòstic dels pacients tractats en el braç de la combinació. Tanmateix cal tenir en compte la petita mida mostral dels subgrups i la manca de potència per a demostrar diferències.

Figura 1: Anàlisi de l'SG segons subgrups



Estudis de suport (2):

Només es citen breument els tres estudis de suport de major rellevància per al desenvolupament clínic de nal-IRI en la indicació avaluada, els estudis PEP0203, PEP0208 i PEP0208.

L'estudi d'escalada de dosi PEP0203 (estudi obert de fase I cerca de dosi de nal-IRI en combinació amb 5-FU i AF en tumors sòlids avançats), va establir la dosi d'irinotecan de 80 mg/m² (màxima dosi tolerada), en combinació amb la infusió de 5-FU (2000 mg / m²) / AF (200 mg / m²) els dies 1 i 8, com esquema recomanat per a estudis posteriors.

L'estudi PEP0208 (estudi aleatoritzat de fase II de nal-IRI o irinotecan en combinació amb AF i 5-FU com a tractament de segona línia en pacients amb càncer colorrectal metastàtic no resecable) va ser la base per a la introducció del braç combinat (nal-IRI + 5-FU / AF) a l'assaig NAPOLI-1. En aquest estudi, es va administrar la combinació de nal-IRI cada 2 setmanes a una dosi de 80 mg / m² en pacients amb 5-FU (2400 mg / m² dia1-2) / AF (400 mg / m² dia 1) assolint una bona resposta tumoral i menys esdeveniments adversos (EA) (diarrea i neutropènia) que en el seu braç control amb FOLFIRI.

Els resultats de l'estudi de fase II PEP0208, que va avaluar l'eficàcia de nal-IRI en pacients amb càncer de pàncrees metastàtic prèviament tractat amb esquemes que contenen gemcitabina, van conduir al desenvolupament de l'estudi NAPOLI-1. Quaranta pacients van ser inclosos i van rebre nal-IRI en monoteràpia a 120 mg/m² cada 3 setmanes fins a la progressió de la malaltia. L'SG mediana va ser de

5,2 mesos. La taxa de resposta tumoral en la població per protocol (PP) va ser del 7,5% i 3 pacients van assolir RP. Tanmateix, l'estudi va permetre l'addició de bevacizumab cada 2 setmanes (5 mg/kg) en ambdós braços.

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

Second-line treatment in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis(7)

Es van identificar cinc estudis amb 895 pacients aleatoritzats a rebre combinacions de fluoropirimidines amb irinotecan o amb oxaliplatí, que van suposar millores en l'SLP i una tendència en millora en SG en comparació amb els que van rebre fluoropirimidines en monoteràpia.

En comparar les fluoropirimidines /Irinotecan respecte les fluoropirimidines hi va haver una millora tant en SLP (HR 0,64; IC 95%0.47-0.87; P<0,005) com en SG HR 0,70; IC 95%, 0,55-0,89; P 0,004) favorables a la combinació.

Per contra, fluoropirimidines + oxaliplatí va suposar només una modesta millora en SLP sense millorar l'SG. Conclouen que la combinació de fluoropirimidines amb formulacions de irinotecan, en concret 5-FU / nal-IRI, amb evidència d'estudi de fase 3 sembla ser la línia de tractament més adequada després de la progressió a quimioteràpia basada en gemcitabina.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat de nal-IRI ha estat avaluada en 440 pacients amb tumors sòlids avançats, provinents de 9 estudis (2). La major font de dades sobre l'exposició a nal-IRI és en pacients amb càncer de pàncrees metastàtic o avançat (un total de 304 pacients), principalment en l'estudi de fase 3, NAPOLI-1 (264 pacients).

L'anàlisi de seguretat de l'estudi NAPOLI-1 inclou 398 dels 417 pacients assignats a l'atzar, que van rebre com a mínim una dosi de fàrmac d'estudi (en qualsevol dels tres braços).

Es van notificar reaccions adverses (RA), considerades possible o probablement relacionades amb l'administració de nal-IRI, en 264 pacients amb adenocarcinoma de pàncrees metastàtic, 147 dels quals van rebre nal-IRI en monoteràpia (120 mg/m²) i 117 van rebre nal-IRI (80 mg/m²) en combinació amb 5-FU/AF.

En els pacients assignats a nal-IRI amb 5-FU i AF la durada mediana de l'exposició a nal-IRI i a AF/5-FU va ser de 8,7 setmanes (5,4-22,0).

Esdeveniments adversos més freqüents

Les RA descrites a fitxa tècnica com a més freqüents van ser: neutropènia, leucopènia, anèmia, trombocitopènia, hipercalièmia, hipomagnesèmia, deshidratació, disminució de la gana, mareig, diarrea, vòmits, nàusees, dolor abdominal, estomatitis, alopecia, pírèxia, edema perifèric, inflamació de mucosa, fatiga, astènia, pèrdua de pes.

A l'estudi pivot, el 99.1% dels pacients assignats a nal-IRI/5-FU/AF i el 98.5% del grup 5-FU/AF van experimentar esdeveniments adversos emergents del tractament (EAETs). Els EAETs es van definir com esdeveniments que van ocórrer o empitjorar durant o després del dia de la primera dosi del fàrmac estudiat i en el termini de 30 dies després de l'última administració dels fàrmacs d'estudi. En el 91.5% del grup de Nal-IRI en combinació i en el 69.4% del grup control els EAETs es van considerar relacionats amb el tractament. El 53.8% envers el 17.9% dels pacients per al grup experimental i control respectivament van patir un EA de grau ≥3 relacionat amb el tractament.

Les RA més freqüents a l'estudi pivot (incidència $\geq 20\%$) de nal-IRI + 5-FU/AF van ser: diarrea, nàusees, vòmits, disminució de la gana, neutropènia, fatiga, astènia, anèmia, estomatitis i pirèxia.

Es va reduir la dosi en el 33% dels pacients assignats a la combinació de nal-IRI/5-FU/AF i només en el 3.7% dels pacients assignats a 5-FU/AF.

Esdeveniments adversos (EA) greus

Els EA greus més freqüents van ser les alteracions gastrointestinals (22.2% vs 15.7%), infeccions (17.1% vs 11.2%) i les alteracions hematològiques (6% vs 2.2%).

Taula 7. Freqüència d'EAETs d'especial importància, Estudi NAPOLI-1

	MM-398+5-FU/LV (N=117) n (%)		5-FU/LV (N=134) n (%)	
	Qualsevol grau	Grau ≥ 3	Qualsevol grau	Grau ≥ 3
Qualsevol EAET d'especial importància	113 (96.6)	71 (60.7)	115 (85.8)	46 (34.3)
Neutropènia	46 (39.3)	32 (27.4)	7 (5.2)	2 (1.5)
Leucopènia	53 (45.3)	34 (29.1)	10 (7.5)	2 (1.5)
Anèmia	45 (38.5)	12 (10.3)	31 (23.1)	9 (6.7)
Trombocitopènia	15 (12.8)	3 (2.6)	9 (6.7)	-
Febre/sèpsia neutropènica	4 (3.4)	3 (2.6)	1 (0.7)	-
Diarrea	69 (59.0)	17 (14.5)	35 (26.1)	6 (4.5)
Nàusea	60 (51.3)	9 (7.7)	46 (34.3)	4 (3.0)
Vòmits	61 (52.1)	13 (11.1)	35 (26.1)	4 (3.0)
Estomatitis	37 (31.6)	5 (4.3)	16 (11.9)	1 (0.7)
Inflamació Gastrointestinal no-específica	50 (42.7)	12 (10.3)	65 (48.5)	12 (9.0)
Colitis	1 (0.9)	-	-	-
Ileitis	2 (1.7)	0	5 (3.7)	4 (3.0)
Esdeveniments colinèrgics	4 (3.4)	0	11 (8.2)	1 (0.7)
Pancreatitis aguda	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.5)	2 (1.5)
Síndrome mà-peu	3 (2.6)	0	5 (3.7)	0
Insuficiència renal aguda	6 (5.1)	-	6 (4.5)	1 (0.7)
Toxicitat pulmonar (malaltia intersticial)	-	-	-	-
Esdeveniments trombòtics	7 (6.0)	4 (3.4)	12 (9.0)	9 (6.7)
Esdeveniments trombòtics	6 (5.1)	3 (2.6)	11 (8.2)	8 (6.0)
Reaccions relacionades amb la infusió	14 (12.0)	-	18 (13.4)	-
Reaccions relacionades amb la infusió, agudes	8 (6.8)	-	8 (6.0)	-
Sèpsies/bacterièmia	9 (7.7)	7 (6.0)	8 (6.0)	6 (4.5)

Morts

En aquest assaig, es van notificar reaccions adverses que van donar lloc a la mort en 1 pacient del braç C, 4 del braç A i cap del braç B.

Discontinuations per esdeveniments adversos

El percentatge de reaccions adverses que van provocar la interrupció del tractament van ser del 11.1% en el grup tractat amb nal-IRI + 5-FU/AF i del 7.5% en el grup de 5-FU/AF. Les RA que van provocar la interrupció del tractament notificades amb més freqüència van ser infecció i diarrea en el grup tractat amb nal-IRI + 5-FU/AF, i vòmits i diarrea en el grup tractat amb monoteràpia.

Altres esdeveniments adversos d'interès

Es van notificar reaccions relacionades amb la perfusió en els pacients que van rebre tractament amb nal-IRI, fonamentalment erupció, urticària, edema periorbital o pruíja (tots de grau 1 o 2), generalment al principi del tractament.

En comparació amb l'irinotecan estàndard, amb nal-IRI no s'han observat certs EA coneguts per irinotecan, com la malaltia pulmonar intersticial o la pancreatitis aguda; aquests esdeveniments seran controlats a través de la farmacovigilància.

Edat: En general, no es van notificar diferències clíniques importants en la seguretat o l'eficàcia entre els pacients ≥ 65 anys i els pacients <65 anys, encara que es va observar una major freqüència d'interrupció del tractament (14,8% enfront del 7,9%) en el grup tractat amb nal-IRI + 5-FU / AF i, en alguns casos, les RA no van desaparèixer. Les RA de grau ≥ 3 i les reaccions adverses greus emergents després del tractament van ser més freqüents en els pacients <65 anys (84,1% i el 50,8%) que en els pacients ≥ 65 anys (68,5% i 44,4%). Per contra, els pacients > 75 anys (n=12) van patir reaccions adverses greus, retards de l'administració de la següent dosi, reduccions de dosi i interrupcions amb més freqüència que els pacients ≤ 75 anys (n = 105) quan van rebre tractament amb nal-IRI + 5-FU / AF en l'estudi pivot en l'adenocarcinoma de pàncrees.

Els pacients amb antecedents de radiació abdominal prèvia, els pacients asiàtics, els homozigots per l'al·lel UGT1A1 * 28 i els pacients amb una glucuronidació deficient de la bilirubina o amb hiperbilirubinèmia, tenen un major risc de patir neutropènia i neutropènia febril greus després del tractament amb Nal-IRI .

6.2 Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica (3) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Pacients que hagin presentat una reacció d'hipersensibilitat greu al fàrmac o als seus excipients.

Precaucions:

- Es recomana un seguiment mitjançant recomptes cel·lulars sanguinis complets durant el tractament amb nal-IRI, pel risc de neutropènia i neutropènia febril.
- Es pot produir diarrea d'aparició precoç (aparició en ≤ 24 hores després de l'inici de nal-IRI) o tardana (> 24 hores). La diarrea d'aparició primerenca pot anar acompanyada de símptomes colinèrgics, com rinitis, salivació augmentada, rubefacció, diaforesi, bradicàrdia, miosi i hiperperistaltisme.

Interaccions:

- No s'ha d'administrar amb inductors potents de l'enzim CYP3A4, com ara anticonvulsius (fenitoïna, fenobarbital o carbamazepina), rifampina, rifabutina i herba de Sant Joan, llevat que no hi hagi alternatives terapèutiques. No s'ha definit la dosi d'inici adequada per als pacients que prenen aquests anticonvulsius o altres inductors potents. S'ha de considerar la substitució per tractaments no inductors enzimàtics com a mínim 2 setmanes abans d'iniciar el tractament amb nal-IRI.
- No s'ha d'administrar amb inhibidors potents de l'enzim CYP3A4 (per exemple, suc d'aranja, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). S'ha d'interrompre l'administració d'inhibidors potents del CYP3A4 com a mínim 1 setmana abans de començar el tractament amb nal-IRI.
- Nal-IRI no s'ha d'administrar amb inhibidors potents de la UGT1A (per exemple, atazanavir, gemfibrozil, indinavir) excepte si no hi ha alternatives terapèutiques.

6.2. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants (identificats): diarrea, leucopènia/neutropènia, anèmia, reaccions infusionals agudes, esdeveniments tromboembòlics. Entre els riscos potencials importants trobem: embriotoxicitat / teratogenicitat, reaccions d'hipersensibilitat, els errors de medicació relacionats amb la confusió de fàrmacs / dosis amb irinotecan no liposòmic i la malaltia pulmonar intersticial, Es considera que falta informació de seguretat en pacients amb insuficiència hepàtica i renal.

Com a part del pla de gestió de riscos de Nal-IRI, no està previst dur a terme cap estudi clínic post-autorització.

7. Validesa interna i aplicabilitat

El disseny de l'estudi era obert, i inicialment tenia només dos braços. Després de la inclusió de 63 pacients, es va afegir un tercer braç de tractament a l'estudi (nal-IRI en combinació amb 5-FU i AF [braç C]). Amb la inclusió del braç C, es va revisar el pla estadístic i la mida total de la mostra es va incrementar. La comparació entre els braços de nal-IRI + 5-FU+ AF i 5-FU /AF es va limitar als pacients inclosos després de l'esmena del protocol.

Respecte el comparador, el 5-FU/AF, es considera adequat en tant que les fluoropirimidines són una opció de tractament a la progressió de l'adenocarcinoma de pàncrees. No obstant, els esquemes de 5-FU / AF emprats en el braç de control i el braç experimental eren diferents. Hauria estat preferible per avaluar el benefici addicional de nal-IRI que s'hagués emprat el mateix esquema de 5-FU / AF en el braç experimental i el control, però segons l'EPAR, les diferències es consideren massa petites per ser rellevants en termes de supervivència.

Actualment a la pràctica clínica trobem variabilitat dels esquemes de 5-FU / AF emprats, fet que posa de manifest que no hi ha un tractament considerat "*gold standard*". En dos estudis de segona línia realitzats en pacients amb càncer de pàncrees que han rebut gemcitabina en primera línia, PANCREOX (8) i CONKO-003 (9), els braços control eren diferents. En l'assaig PANCREOX, es va comparar FOLFOX6 amb AF 400 mg / m² i 5-FU 2400mg / m² durant 46 hores cada dues setmanes, és a dir, l'esquema de 5-FU / AF en el braç C. L'estudi va ser negatiu (SG HR 1.8, p = 0.02).

En l'estudi CONKO-003, es va comparar una combinació d'oxaliplatí amb 5-FU/AF (esquema OFF) amb 5-FU/AF. L'esquema de 5-FU/AF era el mateix per al braç experimental i el control: AF 200 mg/m² seguit d'una infusió IV continua de 5-FU de 2.000 mg/m² durant 24 hores els dies 1, 8, 15 i 22, seguit d'un període de descans de 3 setmanes del dia 23 a 42. La diferència d'aquest estudi amb el braç control del

NAPOLI-1 rau en l'administració més espaiada de 5-FU / AF en el CONKO-003 (3 setmanes de descans envers 2 setmanes de descans al NAPOLI-1), essent per tant un esquema menys intensiu.

Al NAPOLI-1 d'un total de 417 pacients, aproximadament un terç eren asiàtics. La proporció de pacients ≤ 65 anys era més alta en el braç de control que a l'experimental. Els braços d'estudi estaven ben equilibrats respecte a altres variables demogràfiques. L'assaig pivot s'ha realitzat en una població heterogènia respecte al tractament previ. Més pacients havien rebut gemcitabina en combinació que en monoteràpia com a tractament previ. Aproximadament el 12% dels pacients no havien rebut gemcitabina en el context metastàtic. La majoria dels pacients tenien afectació hepàtica en el moment de la inclusió.

Catorze pacients del grup de control (9%) no van rebre cap fàrmac d'estudi, però van ser analitzats com si haguessin rebut 5 FU/AF causant un possible biaix de l'SG. Tanmateix, el laboratori va proporcionar a l'EMA una anàlisi més conservadora que obtenia resultats similars, donant suport a la robustesa de l'anàlisi de l'SG. Aquesta anàlisi es va fer amb la imputació dels temps d'SG per als pacients per als quals aquesta no s'havia mesurat degut a la discontinuació precoç del seu seguiment.

L'estudi va demostrar diferències en la seva variable principal d'eficàcia (SG) amb una mediana de benefici de supervivència d'1,9 mesos a favor del braç experimental (6.1 vs 4.2 mesos, HR 0.67, $p = 0.0122$).

Pel que fa a l'eficàcia, l'SG és la millor mesura global del benefici del tractament. Segons l'EPAR, una millora de supervivència de 2 mesos de mediana, o una prolongació del 50% de la supervivència mediana, es considera clínicament rellevant en pacients amb càncer de pàncrees metastàtic.

Segons l'escala de magnitud del benefici clínic de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica (ESMO-MCBS v 1.1) (10) (11)(11)(11), el nal-IRI obtindria una puntuació de 2 (en una escala de 1-4, essent 4 el major benefici clínic).

Més del 55% dels pacients inclosos a l'estudi NAPOLI-1 tenien un KPS 90-100, un estat general probablement millor del que generalment es veu a la pràctica clínica. Aquest fet, aparentment, podria afavorir el braç experimental; tanmateix, l'HR en pacients amb KPS < 90 va ser de 0.54 vs. 0.79 en aquells que tenen KPS ≥ 90 . L'anàlisi primària no va ser estratificada, tot i que és el que recomana l'EMA(12). Com a anàlisi de sensibilitat, es va dur a terme l'anàlisi estratificada que va obtenir una HR i p menors que l'anàlisi primària (0.57 vs. 0.67; valor $p = 0.0009$ vs. 0.012). Atès que aquesta anàlisi estratificada seria la preferent pel CHMP, les preocupacions relacionades amb les limitacions estadístiques de l'anàlisi primària es veuen minimitzades.

Les anàlisis univariants i multivariants preestablertes realitzades per identificar possibles factors pronòstics d'SG i SLP demostren que tant el irinotecan previ, com l'edat > 65 , van afectar negativament el pronòstic dels pacients tractats amb el braç combinat.

La manca de benefici (sense poder descartar un efecte perjudicial) en els pacients tractats prèviament amb irinotecan té especial rellevància donat l'ús creixent d'un esquema que conté irinotecan com a tractament de primera línia (FOLFIRINOX). Degut al limitat nombre de pacients amb exposició prèvia a irinotecan no liposòmic i que es tracta d'una anàlisi de subgrups, no es poden extreure conclusions robustes del benefici de nal-IRI en aquesta població.

Respecte les variables secundàries, la combinació de nal-IRI + 5-FU / AF va aconseguir retardar la progressió de la malaltia i en conseqüència els seus símptomes, que són greus: principalment dolor, pèrdua de pes i fatiga.

No es disposa de les dades de qualitat de vida finals segons el qüestionari EORTC- QLQ-C30. No obstant, segons una anàlisi de les diferències de tractament pel que fa al temps sense símptomes de progressió de la malaltia o toxicitat ajustat a la qualitat (Q-TWiST) els pacients amb nal-IRI estaven més temps de mitjana sense símptomes de progressió de la malaltia o toxicitat que els pacients del braç control.

En comparació amb el braç de control de 5-FU / AF gairebé totes les RA es van observar més freqüentment en el braç combinat. Aquestes diferències van generar més reduccions de dosis (33% vs. 4%) i discontinuacions de tractament per efectes adversos (11% vs. 8%).

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 8, es presenten els costos del tractament amb nal-IRI davant del cost dels comparadors.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Taula 8. Cost de nal-IRI + 5-FU/AF i dels seus comparadors.

	Nal-IRI +5-FU/AF	5-FU/AF (De Gramont o De Gramont modificat)	Gemcitabina monoteràpia	FOLFOX-6	Capecitabina
Presentació	Nal-IRI: vial 50 mg 5-FU vial 250 mg i 5g AF 50 i 350 mg	5-FU vial 250 mg i 5g AF 50 i 350 mg	G: vial 1g	5-FU 250 mg i 5g AF 50 i 350 mg O:vial 50, 100 i 200 mg	C: comprimits 150 i 500 mg
Preu unitari†	Nal-IRI: 690€ 5-FU (5g): 10,8 € AF (350mg): 19,7€	5-FU(5g): 10,8 € AF (350mg): 19,7€	G: 45,5€	O: 66,1€(50mg) O: 132,2 €(100 mg) 5-FU(5g):10,8 € AF(350mg): 19,7€	C 150 mg=0,29€ C 500mg=0,96€
Posologia	Nal-IRI 80 mg / m2 AF 400 mg / m2 5-FU 2.400 mg / m2 en 46 h, Cada 14 dies	AF: 400mg/m2 5-FU: 400mg/m2/dia x1-2 dies 5-FU: 1200mg/m2/dia x 1-2 dies Cada 14 dies	1000 mg/m2 iv setmanals x 7 setmanes + 1 de descans. Posteriorment els dies 1,8 i 15 Cada 28 dies	O: 85mg/m2 (d1) AF: 400mg/m2 5-FU: 400mg/m2 5-FU: 2400mg/m2/dia Cada 14 dies	1250mg/m2/12h x 14 dies Cada 21dies
Cost cicle	2.370€	61€	272,69 €	259€	116€
Cost tractament*	9.479,3€	183€	545,38 €	1038€	347€
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	+9.296,2€	Referència	+362,3€	+854,5€	+163,8€
Nal-IRI: irinotecan liposòmic pegilat, 5-FU: 5-fluorouracil, O:oxaliplatí, AF: àcid folínic; G: gemcitabina, C: capecitabina					

† Preu en €, (PVL notificat + IVA4%) – RD. ‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador (FU/AF). Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

*La durada mediana d'exposició a nal-IRI/5-FU/AF va ser 8,7 setmanes (2 mesos) i de 6 setmanes en el grup control FU/AF(5). Per G es consideren els 8 cicles (2 mesos) de mediana de l'estudi(13), per capecitabina 3 cicles (14) i per FOLFOX 4 cicles (8)

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Taula 9. Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Escenari: Pacients amb adenocarcinoma de pàncrees prèviament no tractats		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1any.		
Estimació: Dades epidemiològiques segons GLOBOCAN i Gencat		
0. Població de referència (habitants)		7.500.000
A. Població amb la malaltia.	0.015% (a)	A = 1168
B. Població amb la malaltia en l'estadi que s'indica el fàrmac (debut).	0.007% (b)	B = 522
C. Població amb la malaltia en l'estadi que s'indica el fàrmac (després de cirurgia o progressió de localment avançat)		290 (*)
D. Total població amb adenocarcinoma metastàtic		640
E. Població candidats a QT 1a línia. Dades estimades	70%	448
F. Població candidats a 2a línia de QT després de G. Dades estimades	35%	133
Població candidats a 3a línia de QT després de G. Dades estimades		7
I: Total candidats a Nal-Iri. Dades estimades		140
Observacions:		
<p>Segons les dades del pla director d'oncologia(15), cada any es diagnostiquen i moren 13,9 i 13,2 homes de cada 100000 respectivament i 12,8 i 11,4 dones*. Des de 1994, la incidència d'aquest tumor augmenta un 1,8% anual en els homes i es manté estable en les dones. La mortalitat augmenta un 0,9% en els homes i un 1,3% anual en les dones. Al 2016 es van diagnosticar en total 1168 pacients dels quals el 90% seran adenocarcinomes (1051 pacients). Considerant que el 50% debuten com a malaltia metastàtica, suposa aproximadament uns 525 casos anuals.</p> <p>(*)També cal tenir en compte que el ~20% dels malalts diagnosticats d'un càncer de pàncrees seran quirúrgics, i d'aquests podrien ser eventualment candidats al fàrmac a la progressió. També que aproximadament el 65% dels pacients amb adenocarcinoma de pàncrees localment avançat que progressaran a estadi metastàtic, podent ser també eventualment candidats a tractament -> Tenint en compte la incertesa d'aquesta estimació, es consideren un total de pacients metastàtics de 640 pacients.</p> <p>Per les característiques de la patologia, cal considerar un percentatge de pacients que no seran candidats a rebre QT, així com aquells pacients que s'inclouran a assaig clínic. Assumint que el 70% siguin tributaris de tractament quimioteràpic de 1a línia, tenim ~448 pacients. D'aquests, aproximadament el 85% rebran tractament amb G (380 pacients) i un 15% dels pacients, amb millor estat general (KPS 90-100) i sense altres contraindicacions, podrien també ser candidats a rebre FOLFIRINOX (~57 pacients). Considerant aproximadament un 35% dels pacients tractats amb G sola o en combinació que a la progressió puguin rebre tractament amb nal-irinotecan com a segona línia, obtenim 133 pacients.</p> <p>Aquells pacients tractats amb altres esquemes com a 1a línia de l'adenocarcinoma de pàncrees metastàtic, poden rebre G com a 2a línia i podrien ser tributaris de nal-iri com a tercera línia de tractament (~ 7 pacients)</p> <p>S'estima com a màxim una població tributària a Nal-iri de 140 pacients.</p>		

La despesa incremental anual associada a nal-iri considerant que tots els pacients (140) rebessin tractament durant 2 mesos, seria de 1.301.468€.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

ESMO 2015 (16)

Per al càncer de pàncrees metastàtic, en pacients amb bon estat general, i d'acord als resultats controvertits de l'oxaliplatí, l'irinotecan liposòmic pegilat pot ser la millor opció [II, B].

SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic pancreatic cancer 2016 (17)

No hi ha una quimioteràpia estàndard per al tractament de segona línia. En els pacients que progressen a combinacions amb gemcitabina o a gemcitabina en monoteràpia, es considerarà la combinació de 5-FU / oxaliplatí o 5FU / irinotecan liposòmic, en pacients seleccionats amb un bon *Performance Status*. Cal assenyalar que cap d'aquests esquemes ha demostrat eficàcia, en pacients que progressen a FOLFIRINOX o G / nab-paclitaxel.

NCCN 3.2017 Pancreatic adenocarcinoma (18)

En els pacients que progressen a combinacions amb gemcitabina o gemcitabina en monoteràpia, les opcions de tractament inclouen: 5-FU/LV/irinotecan liposòmic (categoria 1), 5-FU/LV/oxaliplatí, FOLFIRINOX, FOLFOX, CapeOX, Capecitabina o FU en infusió continua. En pacients prèviament tractats amb fluoropirimidines, les opcions inclouen: la combinació 5-FU/LV/irinotecan liposòmic (si no han rebut prèviament irinotecan), gemcitabina/paclitaxel unit a l'albumina, gemcitabina / cisplatí, gemcitabina/erlotinib i gemcitabina en monoteràpia. La quimioradioteràpia és una opció de segona línia en pacients seleccionats.

ASCO guidelines on metastatic pancreatic cancer 2016 (19)

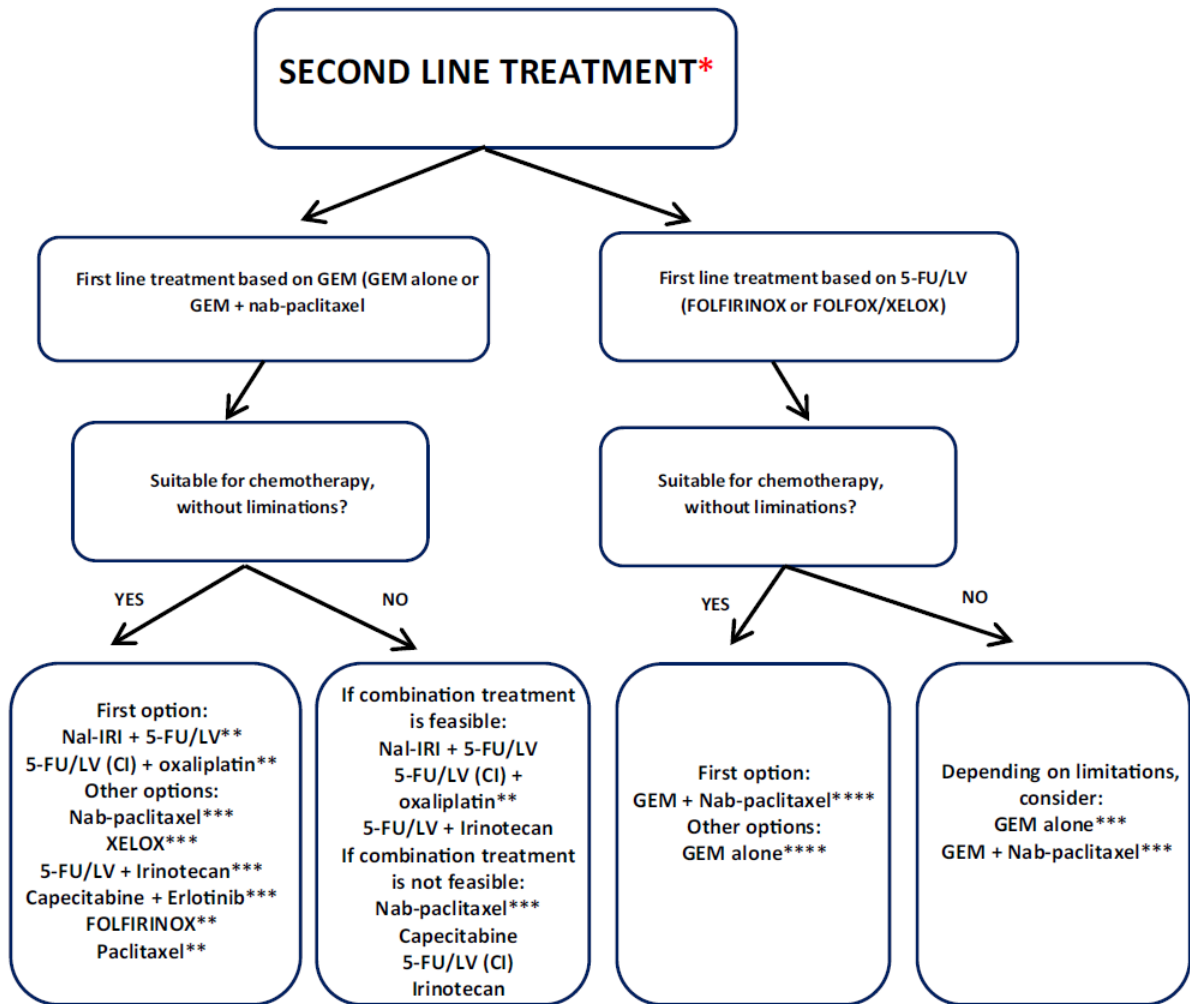
Per al tractament de segona línia, recomanen l'ús de gemcitabina més nab-paclitaxel en els pacients tractats amb FOLFIRINOX com a primera línia de tractament, amb ECOG PS 0 a 1, i un perfil de comorbiditat acceptable fluorouracil més oxaliplatí, irinotecan o irinotecan nanoliposòmic s'ha d'oferir als pacients tractats en primera línia amb gemcitabina més nab-paclitaxel, ECOG PS 0 a 1, i perfil de comorbiditat acceptable. La gemcitabina o el fluorouracil en monoteràpia s'hauria d'oferir als pacients amb un ECOG PS 2 o un perfil de comorbiditat que impedeix altres tractaments.

TTD consensus document on the diagnosis and management of exocrine pancreatic cancer(20)

Estableixen un algoritme de tractament de la malaltia metastàtica en primera i posteriors línies de tractament, però encara no contemplen l'irinotecan liposòmic en ser anteriors a la publicació de l'estudi NAPOLI-1. La segona línia de tractament es basarà en la inclusió en assaigs clínics, fluoropirimidines o gemcitabina.

Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain(21)

S'estableix el següent algoritme de tractament per a la segona línia del càncer de pàncrees metastàtic:



GEM: Gemcitabina; XELOX: Capecitabina + oxaliplati; FOLFIRI: 5-FU/LV + Irinotecan; Nal-IRI: Irinotecan Nanoliposòmic; En aquells pacients que hagin rebut un tractament previ adjuvant o tractament neoadjuvant, s'haurien de considerar quan l'interval lliure de malaltia sigui ≥ 6 mesos

Informe de posicionament terapèutic (22)

En el context del càncer de pàncrees metastàtic prèviament tractat amb gemcitabina, i sempre tenint en compte la millora en SG d'1,9 mesos (millora molt modesta), el seu perfil de seguretat en comparació amb 5-FU + LV, FOLFIRINOX i oxaliplati (si bé no es van realitzar comparacions directes), l'absència de millora de la qualitat de vida, es pot considerar a irinotecan liposòmic pegilat com una alternativa en els pacients que hagin progressat després d'una línia prèvia de tractament amb gemcitabina en monoteràpia o en combinació, per malaltia localment avançada o metastàtica amb un PS de 0-2, i només en aquells que no hagin estat tractats amb un règim de irinotecan previ i tinguin una alta probabilitat de toxicitat amb el tractament basat en oxaliplati.

CONSIDERACIONS FINALS DEL GCPT

Irinotecan liposòmic pegilat ha estat finançat en pacients que hagin progressat després d'una línia prèvia de tractament amb gemcitabina en monoteràpia o en combinació, per malaltia localment avançada o metastàtica amb un PS de 0-2, i només en aquells que no hagin estat tractats amb un règim de irinotecan previ i tinguin una alta probabilitat de toxicitat amb el tractament basat en oxaliplati.

Avaluacions per altres organismes

Taula 10. Recomanacions d'altres organismes sobre nal-IRI

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(23)	Anglaterra	<p>26.04.2017: No recomanen el seu ús per no considerar-lo cost-efectiu. La comissió va concloure que la relació cost-efectivitat incremental (RCEI) per l'irinotecan liposòmic pegilat en combinació amb 5-FU i AF respecte 5-FU i AF era superior a 100,000£ per any de vida guanyat ajustat per la qualitat (AVAQ).</p> <p>La RCEI del cas base incloent l'esquema d'accés al pacient era de 96.591£ per AVAQ guanyat segons el laboratori i de fins 162,887£ per AVAQ guanyat segons les extrapolacions del NICE.</p> <p>No compleix els criteris d'<i>End of life treatment</i>.</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC)(24)	Escòcia	<p>10.02.2017: No es recomana el seu ús en considerar que els costos no estan prou justificats en relació amb el benefici per a la salut i, a més, l'estudi econòmic no és prou robust com per obtenir l'acceptació per l'SMC.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(25)	Canadà	En curs
Haute Autorité de Santé (HAS)(26)	França	<p>19.04.2017: La comissió considera que l'irinotecan liposòmic pegilat en combinació amb 5-FU/AF no suposa un benefici real respecte 5-FU/AF en els pacients amb adenocarcinoma de pàncrees en progressió.</p>

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 11. Característiques diferencials comparades amb alternatives emprades

Nom	Nal-IRI+ 5-FU/AF	Gemcitabina	FOLFOX6	Capecitabina	5-FU/AF (De Gramont o De Gramont modificat)
Posologia	Nal-IRI 80 mg / m ² AF 400 mg / m ² 5-FU 2.400 mg / m ² en 46 h, Cada 14 dies	1000 mg/m ² iv setmanals x 7 setmanes + 1 de descans. Posteriorment, els dies 1,8 i 15 Cada 28 dies	O: 85mg/m ² (d1) AF: 400mg/m ² 5-FU: 400mg/m ² 5-FU: 2400mg/m ² /dia Cada 14 dies	1250mg/m ² /12h x 14 dies Cada 21 dies	AF: 400mg/m ² 5-FU: 400mg/m ² /dia x1-2 dies 5-FU: 1200mg/m ² /dia x 1-2 dies Cada 14 dies
Indicació aprovada en FT	Tractament de l'adenocarcinoma de pàncrees metastàtic, en combinació amb 5-FU i AF, en pacients adults que han empitjorat després d'un tractament amb gemcitabina.	Gemcitabina està indicada en el tractament de pacients amb adenocarcinoma localment avançat o metastàtic del pàncrees.	5-FU: sol o en combinació com a tractament pal·liatiu de neoplàsies malignes comunes O: sense indicació en pàncrees	Sense indicació aprovada en c. pàncrees a la fitxa tècnica	5-FU: sol o en combinació com a tractament pal·liatiu de neoplàsies malignes comunes
Toxicitat	gastrointestinal, hematològica	gastrointestinal, hematològica	neurotoxicitat, gastrointestinal	eritrodisestèsies palmo-plantars	gastrointestinal

Taula 12. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació.

	Disseny	N	Variables d'eficàcia	Resultats Variable principal	HR, p
FU/AF vs OFF Estudi CONKO-003(9)	Fase III, obert, aleatoritzat, multicèntric	168	SG, TTP	SG 5.9 vs 3.3 mesos TTP 2.9 vs 2 mesos	HR SG: 0.66;p=0.01 HR TTP: 0.68 P=0.019
G vs GemOX (13)	Fase III, aleatoritzat, multicèntric	303	TR, SLP, SG	TR 26.8% vs 17.3%, SLP 5.8 vs 3.7mesos SG 9.0 vs 7.1 mesos	TR P = 0.04 SLP p=0.04
FOLFOX 6 vs 5-FU/AF Estudi PANCREOX(8)	Fase III, aleatoritzat, multicèntric	108	SLP i SG	SLP 3.1 vs 2.9 mesos; SG 6.1 vs 9.9 mesos;	P = 0.99 P = 0.02
Capecitabina (14)	Fase II, obert, prospectiu, unicèntric, no aleatoritzat, amb una única branca de tractament	39	TR, SG	Estabilitat de la malaltia a 15 del 39 pacients analitzats (39%) SG 7.3 mesos	-

TTP: temps fins a progressió; TR: taxa de resposta; OFF: oxaliplatí+5-FU/AF; GemOx: gemcitabina+oxaliplatí

Bibliografia

1. Globocan 2012 - Home [Internet]. [citat 11 octubre 2017]. Disponible a: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
2. CHMP. Onivyde, INN-irinotecan. 2016 [citat 11 octubre 2017]; Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004125/WC500215171.pdf
3. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. [citat 11 octubre 2017]; Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004125/WC500215029.pdf
4. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. [citat 11 octubre 2017]; Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf
5. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, Dean A, Shan Y-S, Jameson G, et al. Nanoliposòmic 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* [Internet]. 6 febrer 2016 [citat 13 octubre 2017];387(10018):545-57. Disponible a: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615009861>
6. Pelzer U, Blanc J-F, Melisi D, Cubillo A, Von Hoff DD, Wang-Gillam A, et al. Quality-adjusted survival with combination nal-IRI+5-FU/LV vs 5-FU/LV alone in metastatic pancreatic cancer patients previously treated with gemcitabine-based therapy: a Q-TWiST analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 9 maig 2017 [citat 11 octubre 2017];116(10):1247-53. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28350787>
7. Sonbol MB, Firwana B, Wang Z, Almader-Douglas D, Borad MJ, Makhoul I, et al. Second-line treatment in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis. *Cancer* [Internet]. 2017;1-7. Disponible a: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.30927>
8. Gill S, Ko Y-J, Cripps C, Beaudoin A, Dhesy-Thind S, Zulfiqar M, et al. PANCREOX: A Randomized Phase III Study of Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 novembre 2016 [citat 17 octubre 2017];34(32):3914-20. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27621395>
9. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Seraphin J, 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* [Internet]. 10 agost 2014 [citat 11 octubre 2017];32(23):2423-9. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982456>
10. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 | ESMO [Internet]. [citat 15 desembre 2017]. Disponible a: <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/Articles/ESMO-Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-1.1>
11. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* [Internet]. agost 2015 [citat 31 octubre 2017];26(8):1547-73. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26026162>
12. CHMP. Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials. 2015 [citat 31 octubre 2017]; Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184923.pdf

13. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. Gemcitabine in Combination With Oxaliplatin Compared With Gemcitabine Alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 maig 2005 [citat 22 setembre 2017];23(15):3509-16. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908661>
14. Boeck S, Wilkowski R, Bruns CJ, Issels RD, Schulz C, Moosmann N, et al. Oral Capecitabine in Gemcitabine-Pretreated Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Oncology* [Internet]. 2007 [citat 17 octubre 2017];73(3-4):221-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18424886>
15. Pla director d'oncologia 2017-2019.
16. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 26 setembre 2015 [citat 22 setembre 2017];26(suppl 5):v56-68. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314780>
17. Vera R. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). 2094 [citat 24 octubre 2017]; Disponible a: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5138250/pdf/12094_2016_Article_1586.pdf
18. Tempero MA, Al-Hawary M, Bain A, Behrman SW, Benson III AB, Binder E, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion NCCN Guidelines Version 3.2017 Panel Members Pancreatic Adenocarcinoma Cassadie Moravek ¥ Pancreatic Cancer Action Network NCCN Guidelines Panel Disclosures Continue. 2017 [citat 17 octubre 2017]; Disponible a: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf
19. Sohal DPS, Mangu PB, Khorana AA, Shah MA, Philip PA, O'Reilly EM, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 agost 2016 [citat 29 setembre 2017];34(23):2784-96. Disponible a: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.67.1412>
20. Benavides M, Abad A, Ales I, Carrato A, Díaz Rubio E, Gallego J, et al. TTD consensus document on the diagnosis and management of exocrine pancreatic cancer. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(10):865-78.
21. Hidalgo M, Álvarez R, Gallego J, Guillén-Ponce C, Laquente B, Macarulla T, et al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(6):667-81.
22. Pàgina 1 de 7 [Internet]. [citat 22 agost 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-irinotecan-liposòmic-pegilado-Onivyde-cancer-pancreas.pdf>
23. Pegylated liposòmic irinotecan for treating pancreatic cancer after gemcitabine | Guidance and guidelines | NICE. [citat 11 octubre 2017]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta440>
24. Scottish Medicines Consortium- liposòmic irinotecan. [citat 11 octubre 2017]; Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/liposòmic_irinotecan_Onivyde_FINAL_Feb_2017_for_website.pdf
25. Onivyde for Metastatic Pancreatic Cancer – Details | CADTH.ca [Internet]. [citat 17 octubre 2017]. Disponible a: <https://cadth.ca/onivyde-metastatic-pancreatic-cancer-details>
26. Haute Autorité de Santé - ONIVYDE (irinotécan liposòmic pégylé), antinéoplasique [Internet]. [citat 17 octubre 2017]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2757888/fr/onivyde