

INFORME DE EVALUACIÓN

1. **TÍTULO:** Irinotecan liposomal pegilado en primera línea de cáncer de páncreas metastásico.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

- a) Nombre del fármaco: Irinotecán liposomal pegilado (Onivyde®).
- b) Indicación: Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas (ADCP) metastásico.
- c) Dosificación: Irinotecán liposomal 50 mg/m² administrado de forma intravenosa (iv) cada 2 semanas y asociado a oxaliplatino 60 mg/m² iv, leucovorin (LV) 400 mg/m² iv, 5-fluorouracilo (5-FU) 2.400 mg/m² en infusión continua iv de 46 horas (NALIRIFOX). Duración: hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- d) Biomarcador predictivo: No disponible.
- e) Aprobación por Agencia Europea del Medicamento (EMA): mayo 2024. Aprobación por *Food and Drug Administration* (FDA): 13 de febrero 2024. Escala de beneficio clínico ESMO (European Society of Medical Oncology) *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS): 2.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Enero de 2025

4. INTRODUCCIÓN

El ADCP sigue siendo una de las neoplasias malignas más letales, con una supervivencia estimada a 5 años global del 12-13%. Incluso para el pequeño porcentaje (15%) de pacientes diagnosticados con enfermedad localizada, la supervivencia a 5 años tan solo alcanza el 44%¹. En el subgrupo de pacientes con diagnóstico de enfermedad avanzada la supervivencia a 5 años es anecdótica, situándose por debajo del 1-3%². En 2030, se estima que el ADCP será la segunda causa de mortalidad por cáncer en Norteamérica³. Según los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en el momento actual el ADCP supone la tercera causa de muerte por cáncer de forma global en España⁴. Con un total de 7.973 fallecidos en el año 2022, el ADCP ha superado la mortalidad del cáncer de mama o próstata, tan solo siendo superado por el cáncer de pulmón y colorrectal. La incidencia de esta enfermedad ha aumentado aproximadamente un 1% al año desde finales de la década de 1990, tanto en hombres como en mujeres, y actualmente se carece de métodos de cribaje o diagnóstico precoz efectivos.

En la última década, dos regímenes de poliquimioterapia, un cuatriplete de 5-FU, LV, irinotecán y oxaliplatino (FOLFIRINOX, ensayo clínico PRODIGE4/ACCORD11)⁵ y un doblete de nab-paclitaxel más gemcitabina (ensayo clínico MPACT)⁶, han surgido como tratamientos de referencia de primera línea en la enfermedad avanzada, para pacientes con ECOG performance status de 0-1. En ninguno de los dos ensayos clínicos se empleó un biomarcador para la selección de pacientes. En la Tabla 1 se recogen los

resultados en supervivencia y tasa de respuestas de los dos esquemas de poliquimioterapia.

Tabla 1. Resultados en supervivencia y tasa de respuestas de los ensayos clínicos fase III PRODIGE4/ACCORD11 y MPACT.

	PRODIGE/ACCORD11 (FOLFIRINOX vs. gemcitabina)⁵	MPACT (nab-paclitaxel y gemcitabina vs. gemcitabina)⁶
Supervivencia global	11,1 vs. 6,8 meses (HR 0,57, IC 95% 0,45-0,73) p<0,001	8,5 vs. 6,7 meses (HR 0,72, IC 95% 0,62-0,83) p<0,001
Supervivencia libre de progresión	6,4 vs. 3,3 meses (HR 0,47, IC95% 0,37-0,59) p<0,001	5,5 vs. 3,7 meses (HR 0,69, IC95% 0,58-0,82) p<0,001
Tasa de respuestas	31,6 vs. 9,4% p<0,001	23 vs. 7% p<0,001

vs: versus; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Los resultados globales sugieren una ligera mayor eficacia para el cuatriplete respecto a la combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina, pero a costa de un incremento en toxicidad significativo. Se debe señalar, que tanto las poblaciones como el diseño de ambos estudios no son idénticos o directamente comparables, con diferencias significativas entre ellos, que potencialmente podrían justificar al menos parte las diferencias observadas. Estos regímenes nunca se han comparado directamente en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado, lo que genera incertidumbre sobre el régimen de tratamiento óptimo. En los últimos años tras la publicación de estos dos estudios, se ha demostrado que los pacientes con mutaciones germinales en los genes reparadores de la recombinación homóloga (BRCA1, BRCA2 y PALB2) tienen una mayor sensibilidad a los tratamientos de quimioterapia basados en platinos y a los inhibidores de poli ADP ribosa polimerasa (PARP), alcanzando una tasa de respuestas del 50-70% en primera línea y supervivencias superiores a los 18 meses^{7,8}, convirtiéndose en el primer biomarcador de selección de terapia sistémica de primera línea en ADCP. Las mutaciones somáticas en estos genes también parecen influir en la respuesta y la sensibilidad a los tratamientos basados en platinos, sin embargo, la evidencia es menos consistente y las respuestas son menos predecibles. Se han intentado establecer biomarcadores más allá de las mutaciones en BRCA1, BRCA2 y PALB2 que permitan la selección de pacientes para uno u otro esquema poliquimioterapia en primera línea. En los últimos años, han aparecido diversas clasificaciones biológicas del ADCP que convergen en el reconocimiento de dos subtipos celulares principales: el clásico y el basal. Estos subtipos moleculares parecen tener una diferente respuesta al tratamiento con quimioterapia y distinto pronóstico^{9,10}. El subtipo basal es altamente quimiorresistente a FOLFIRINOX modificado y tiene peor pronóstico; por el contrario, se observa una tendencia a una mejor supervivencia cuando son tratados con nab-paclitaxel y gemcitabina. En el subtipo clásico las respuestas con FOLFIRINOX son superiores y globalmente presenta mejor pronóstico. La expresión de

GATA6 se ha propuesto como un marcador subrogado del subtipo molecular, presentando una nula o baja expresión en el subtipo basal y elevada en el clásico. En la reunión anual de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2024 se presentó el resultado conjunto del ensayo clínico COMPASS trial y del estudio retrospectivo del IRCCS (*Comprehensive Cancer Center, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli*) en el que se confirma la asociación entre la baja expresión de GATA6 y una peor respuesta al tratamiento con FOLFIRINOX modificado, sugiriendo el tratamiento con nab-paclitaxel y gemcitabina como esquema de elección en estos pacientes¹¹. En el momento actual diversos ensayos clínicos aleatorizados están evaluando el potencial empleo de la expresión de GATA6 como biomarcador para la selección de quimioterapia de primera línea en ADCP, por el momento no se recomienda su empleo en la elección del esquema de poliquimioterapia ni está disponible en la práctica clínica asistencial. Otros biomarcadores también se han desarrollado específicamente en cáncer de páncreas, como son las mutaciones en KRAS p.G12C en un contexto más allá de la primera línea de tratamiento^{12,13}. Las alteraciones genómicas agnósticas (b-raf, HER-2, NTRK, etc.) han sido implementadas en un contexto de enfermedad refractaria sin aplicación directa en la elección de la terapia de primera línea.

Más recientemente, procedente de un ensayo clínico aleatorizado fase II español liderado por el profesor Alfredo Carrato¹⁴, se ha propuesto una nueva estrategia de tratamiento de primera línea basado en la alternancia de dos regímenes de quimioterapia, nab-paclitaxel más gemcitabina y FOLFOX, con resultados prometedores en supervivencia global (mediana superior a 1 año, 13,2 meses), supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas, con un perfil de toxicidad favorable, que puede suponer una alternativa a los dos regímenes clásicos de poliquimioterapia. Antes del empleo sistemático de este esquema alternante, sería deseable confirmar los resultados obtenidos en otros ensayos clínicos aleatorizados.

El cáncer de páncreas se considera un tumor inmunológicamente “frío” con una baja carga mutacional. Hasta el momento, con la excepción del ADCP con inestabilidad de microsatélites, los inhibidores de los puntos de control inmunitario no han demostrado eficacia en el tratamiento de esta neoplasia y no tienen ninguna indicación en el tratamiento de primera línea de enfermedad avanzada.

Existe consenso unánime de que el mejor indicador para evaluar la eficacia de la terapia sistémica en los ensayos clínicos en ADPC avanzado es la supervivencia global. El pobre pronóstico de la enfermedad a corto plazo y el limitado impacto de la segunda línea y líneas posteriores en supervivencia, originan que la supervivencia global siga siendo el objetivo primario de referencia en ADCP. Otros indicadores del beneficio del tratamiento sistémico en ADPC son la supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta y calidad de vida, que se incluyen habitualmente como objetivos secundarios en los ensayos clínicos. En el momento actual, la evaluación desde un punto de vista regulatorio de los fármacos en cáncer de páncreas avanzado en primera línea se fundamenta en la magnitud del beneficio en supervivencia global.

Irinotecán liposomal pegilado (Onivyde®) fue aprobado en noviembre de 2015 por la FDA y en octubre de 2016 por la EMA, para el tratamiento del ADCP metastásico en combinación con 5-FU y LV en pacientes adultos que han sido tratados previamente con quimioterapia basada en gemcitabina. La sustancia activa de este fármaco es una

formulación liposomal que encapsula irinotecán en una vesícula de bicapa lipídica. La encapsulación permite que irinotecán permanezca en circulación durante más tiempo que irinotecán no encapsulado (libre) antes de convertirse en su metabolito activo. El mecanismo de acción de irinotecán es a través de la inhibición de la topoisomerasa 1. El irinotecán liberado de la encapsulación liposomal tiene un metabolismo similar al irinotecán no-liposomal, convirtiéndose a su metabolito activo SN-38 mediante enzimas carboxilesterasas. A dosis equivalentes, el irinotecán liposomal presenta niveles intratumorales de irinotecán y SN-38 más elevados y sostenidos que el irinotecán libre¹⁵. Datos procedentes de un estudio piloto de irinotecán liposomal en pacientes con tumores sólidos avanzados describieron niveles de SN-38 cinco veces superiores en muestras de biopsia tumoral que en plasma 72 horas después de la administración, sugiriendo una activación metabólica local de irinotecán en SN-38¹⁶. SN-38 se conjuga predominantemente por la enzima UDP-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) a una forma glucuronizada. La actividad de UGT1A1 está reducida en algunos individuos con polimorfismos genéticos tales como el polimorfismo UGT1A1*28. Este fármaco también ha sido conocido con otros nombres históricos como son MM-398 o PEP02.

Como se ha descrito previamente, irinotecán liposomal fue aprobado en esta neoplasia en base a los resultados del ensayo clínico fase 3 NAPOLI-1, en el que irinotecán liposomal en combinación con 5-FU y LV prolongó significativamente la supervivencia global frente a 5-FU y LV, en pacientes con ADPC metastásico cuya enfermedad había progresado tras un tratamiento basado en gemcitabina¹⁷. Un ensayo clínico fase 1-2 demostró una prometedora actividad antitumoral con irinotecán liposomal en combinación con 5-FU, LV y oxaliplatino (NALIRIFOX) en pacientes sin tratamiento previo con ADCP metastásico. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 9,2 meses (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 7,69-11,96) y la supervivencia global de 12,6 meses (IC 95% 8,74-18,69)¹⁸. A partir de los resultados de estos estudios, se diseña el estudio fase 3 NAPOLI-3¹⁹ con el objetivo de comparar NALIRIFOX con nab-paclitaxel y gemcitabina, considerado un régimen estándar en pacientes con ADCP metastásico no tratado previamente.

5. EFICACIA

La aprobación de irinotecán liposomal pegilado en primera línea de cáncer de páncreas metastásico se fundamenta en el ensayo clínico NAPOLI-3. Este estudio compara por primera vez el doblete de nab-paclitaxel y gemcitabina frente a un cuatriplete de oxaliplatino, irinotecán, 5-FU y LV. El estudio NAPOLI-3 es un ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto que se desarrolló en 187 centros de 18 países. Pacientes con ADPC metastásico y ECOG performance status 0-1 fueron aleatorizados (1:1) a recibir NALIRIFOX (irinotecán liposomal 50 mg/m², oxaliplatino 60 mg/m², LV 400 mg/m² y 5-FU 2.400 mg/m², administrados secuencialmente en infusión iv continua durante 46 horas) los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días o nab-paclitaxel 125 mg/m² y gemcitabina 1000 mg/m², administrados por vía iv, los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. El brazo comparador elegido se puede considerar óptimo y responde al esquema utilizado en el ensayo clínico MPACT⁶. Los factores de estratificación fueron la región geográfica (América del Norte frente a Asia oriental frente al resto del mundo), el estado funcional

(ECOG performance status 0 o 1) y la presencia de metástasis hepáticas (sí o no). El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global por intención de tratamiento, evaluada cuando se observaron al menos 543 eventos en los dos grupos de tratamiento, con al menos una potencia del 90% para detectar un *hazard ratio* (HR) de 0,75 y error alfa 0,05 bilateral. Como objetivos secundarios se establecieron la SLP (tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad según criterios RECIST versión 1.1 por revisión del investigador o muerte por cualquier causa o lo que ocurra primero) y tasa de respuesta global (proporción de pacientes con respuesta parcial o completa de nuevo según RECIST1.1 por evaluación del investigador). Las evaluaciones de respuesta se realizaron cada 8 semanas mediante TAC o resonancia magnética. El tratamiento se mantuvo hasta progresión (por RECIST1.1) o toxicidad inaceptable según la evaluación de cada investigador. Los participantes elegibles eran mayores de 18 años con ADCP confirmado histológica o citológicamente y no tratado previamente en el contexto metastásico. Se excluyeron a los pacientes que habían recibido tratamiento previo en el contexto adyuvante, excepto en el caso de haber recibido la última dosis de terapia adyuvante más de 12 meses antes de la entrada en el estudio y que no presentaran toxicidad persistente relacionada con el tratamiento. Los pacientes debían tener enfermedad medible de acuerdo con los criterios RECIST1.1 y el diagnóstico inicial de enfermedad metastásica debía haberse producido en las 6 semanas anteriores al *screening*. No se estableció ningún biomarcador para la selección o inclusión de pacientes en el estudio. Se estableció un comité independiente de seguimiento de los datos del estudio.

Se aleatorizaron 770 pacientes, 383 a recibir NALIRIFOX y 387 al doblete de gemcitabina, constituyendo la población por intención de tratar. Las principales características de la población del estudio se resumen en la tabla 2. En el momento de cierre del estudio, 44 pacientes (12%) del grupo de NALIRIFOX y siete (2%) del grupo de nab-paclitaxel y gemcitabina seguían recibiendo el régimen del ensayo.

Tabla 2. Principales características clínicas de la población del ensayo clínico NAPOLI-3.

	NALIRIFOX (n=383)	Nab-paclitaxel y gemcitabina (n=387)
Edad, años Mediana (rango)	64,0 (20-85)	65,0 (36-82)
Sexo —nº (%) Femenino Masculino	179 (47) 204 (53)	157 (41) 230 (59)
Raza —nº (%) Blanca Otras o no descrita	315 (82) 68 (18)	324 (84) 63 (16)
ECOG performance status —nº (%) 0 1 2	160 (42) 222 (58) 1 (<1)	168 (43) 219 (57) 0 (0)
Localizaciones metastásicas —nº (%) 1 2 ≥3 Metástasis hepáticas	114 (30) 120 (31) 149 (39) 307 (80)	138 (36) 108 (28) 141 (36) 311 (80)
Localización tumoral —nº (%) Cabeza Otras	147 (38) 236 (62)	156 (40) 231 (60)
Ca19.9 basal —nº (%) <37 U/mL ≥37 U/mL Mediana	60 (16) 321 (84) 1.856	71 (18) 316 (82) 1.544
Terapia antitumoral previa —nº (%) Tratamiento previo Quimioterapia Radioterapia Cirugía	22 (6) 14 (4) 10 (3) 18 (5)	27 (7) 16 (4) 6 (2) 25 (7)

El motivo más frecuente de interrupción del tratamiento fue la progresión de la enfermedad en 184 pacientes (48%) del grupo de NALIRIFOX y 177 pacientes (46%) del grupo de nab-paclitaxel y gemcitabina. Con una mediana de seguimiento de 16,1 meses, la mediana de supervivencia global fue de 11,1 meses (IC 95% 10,0-12,1) en el grupo de NALIRIFOX y de 9,2 meses (IC 95% 8,3-10,6) en el grupo de nab-paclitaxel y gemcitabina (HR 0,83, IC 95% 0,70-0,99; p=0,036). La mediana de SLP fue de 7,4 meses (IC 95% 6,0-7,7) en el grupo de NALIRIFOX y de 5,6 meses (IC 95% 5,3-5,8) en el grupo de nab-paclitaxel y gemcitabina (HR 0,69, IC 95% 0,58-0,83; p<0,0001). Las

curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global y SLP se representan en las **Figuras 1 y 2** respectivamente. El beneficio en supervivencia global y SLP fueron en general consistentes en todos los subgrupos de pacientes (**Figura 3 y 4**). En total, 187 (51%) de 370 pacientes del grupo NALIRIFOX y 206 (54%) de 379 pacientes del grupo nab-paclitaxel y gemcitabina recibieron tratamiento sistémico posterior contra el ADPC. Un análisis de sensibilidad previamente planificado de la supervivencia global en la población según protocolo (pacientes que no tuvieron desviaciones mayores del protocolo, NALIRIFOX n=363, y nab-paclitaxel y gemcitabina n=372) demostró una mediana de supervivencia global de 11,5 meses (IC 95% 10,2-12,3) en el grupo NALIRIFOX frente a 9,3 meses (IC 95% 8,5-10,7) en el grupo nab-paclitaxel y gemcitabina (HR 0,82, IC 95% 0,69-0,97; p=0,022), replicando los resultados del análisis de supervivencia por intención de tratamiento. La duración del tratamiento fue superior en la rama del cuatriplete, mediana 24,3 semanas (5 ciclos), frente a 17,6 semanas (4 ciclos) con el doblete de gemcitabina.

Tabla 3. Principales resultados de eficacia del ensayo clínico NAPOLI-3.

	NALIRIFOX (n=383)	Nab-paclitaxel y gemcitabina (n=387)	HR-OR/valor p
Mediana de supervivencia global, meses (IC 95%)	11,1 (IC 95% 10,0-12,1)	9,2 (IC 95% 8,3-10,6)	HR 0,83 (IC 95% 0,70-0,99); p=0,036
Supervivencia global (%)			
6 meses	72,4	68,4	-
12 meses	45,6	39,5	-
18 meses	26,2	19,3	-
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	7,4 (IC 95% 6,0-7,7)	5,6 (IC 95% 5,3-5,8)	HR 0,69 (IC 95% 0,58-0,83); p<0,0001
SLP (%)			
6 meses	56,4	43,2	-
12 meses	27,4	13,9	-
18 meses	11,4	3,6	-
Respuestas por valoración del investigador (%)	41,8	36,2	OR 1,26 (IC 95% 0,95-1,69); p = 0,11
Mejor respuesta obtenida —nº (%)			
Respuesta completa	1 (<1)	1 (<1)	-
Respuesta parcial	159 (42)	139 (36)	-
Enfermedad estable	99 (26)	101 (26)	-
Progresión	38 (10)	56 (15)	-
No evaluable	86 (23)	90 (23)	-
Mediana de duración de la respuesta, meses	7,3	5,0	HR 0,67 (IC 95% 0,48-0,93)

HR: Hazard ratio; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; SLP: supervivencia libre de progresión.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global.

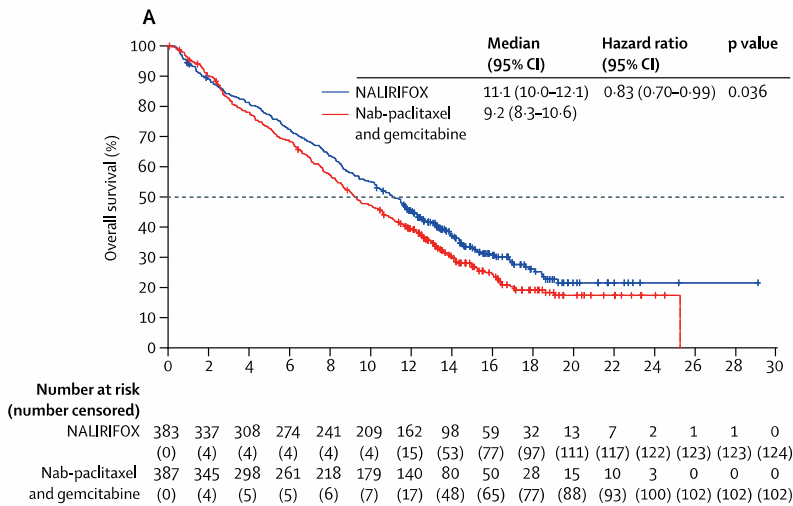


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de SLP.

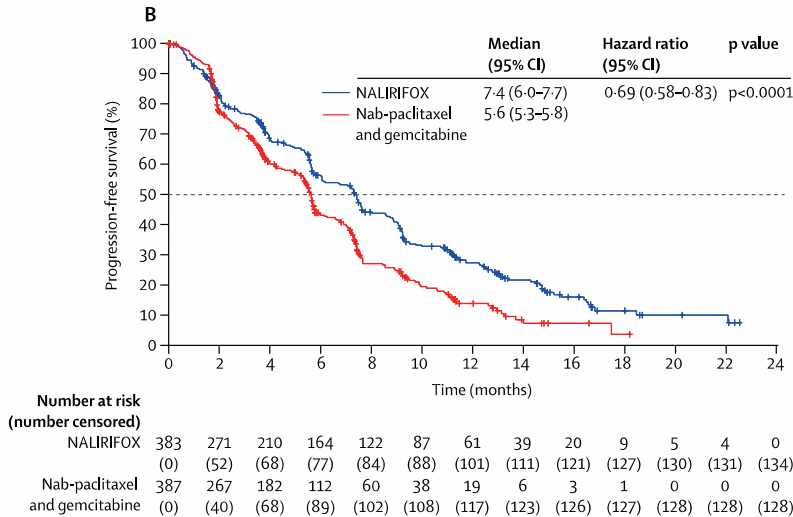


Figura 3. Análisis de supervivencia global en diferentes subgrupos de pacientes.

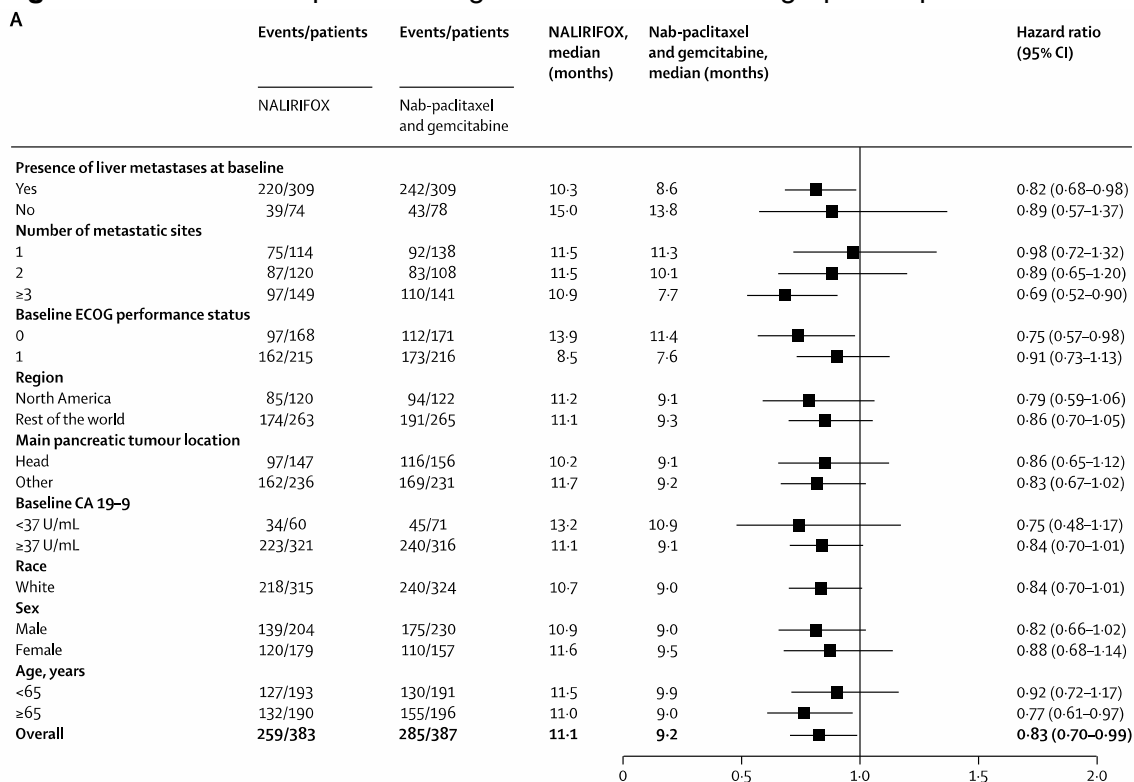
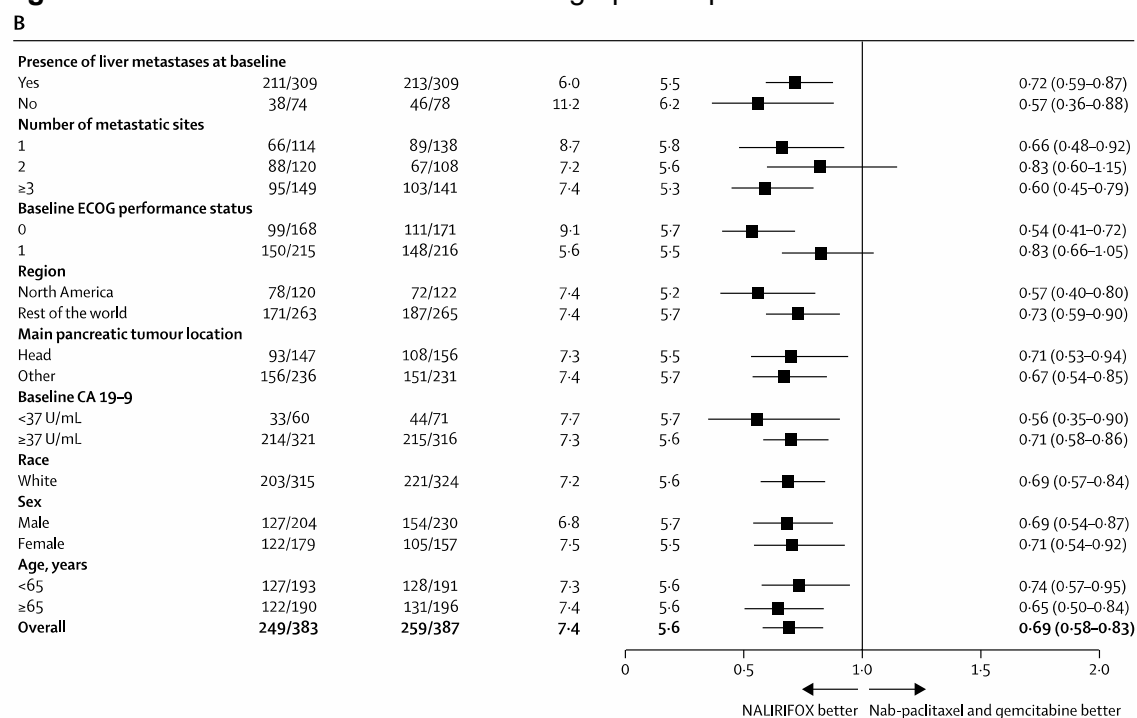


Figura 4. Análisis de SLP en diferentes subgrupos de pacientes.



6. SEGURIDAD

La seguridad se evaluó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. Los acontecimientos adversos se registraron y codificaron utilizando el *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (versión 25.0), y la gravedad se clasificó según los criterios del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versión 5.0). La población de seguridad comprendía 749 pacientes (NALIRIFOX, 370 pacientes y nab-paclitaxel y gemcitabina, 379 pacientes). Se requirieron reducciones de dosis según el protocolo del ensayo en 220 (60%) de 370 pacientes que recibieron NALIRIFOX y 204 (54%) de 379 pacientes que recibieron nab-paclitaxel y gemcitabina. El resumen del análisis de seguridad se describe en la Tabla 4 y en la Tabla 5 los tipos de eventos adversos grado 3-4 más frecuentes. Se produjeron acontecimientos adversos durante el tratamiento en 369 (>99%) de los 370 pacientes que recibieron NALIRIFOX y en 376 (99%) de los 379 pacientes que recibieron nab-paclitaxel y gemcitabina. Los acontecimientos adversos emergentes grado 3-4 más frecuentes relacionados con el tratamiento fueron neutropenia, diarrea e hipopotasemia en el grupo de NALIRIFOX y neutropenia, anemia y neuropatía periférica en el grupo de nab-paclitaxel y gemcitabina.

Tabla 4. Resumen de la duración del tratamiento, frecuencia de eventos adversos, impacto en reducción de dosis y suspensión del tratamiento.

	NALIRIFOX (n=383)	Nab-paclitaxel y gemcitabina (n=387)
Duración del tratamiento		
Mediana de duración del tratamiento —nº semanas (IQR)	24,3 (8,4-42,1)	17,6 (8,1-30,1)
Mediana de ciclos	5,0	4,0
Reducción de dosis —nº (%)	220 (60)	204 (54)
Cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento que origine reducción de dosis —nº (%)	198 (54)	184 (49)
Cualquier evento adverso que conduzca a la suspensión del tratamiento —nº (%)	118 (32)	112 (30)
Cualquier evento adverso relacionada con el tratamiento que conduzca a la suspensión del tratamiento —nº (%)	94 (25)	88 (23)
Cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento —nº (%)	352 (95)	352 (93)
Evento adverso grado ≥ 3 —nº (%)	322 (87)	326 (86)
Evento adverso grado ≥ 3 relacionado con el tratamiento —nº (%)	262 (71)	258 (68)

Cualquier evento adverso grave —nº (%)	201 (54)	195 (52)
Cualquier evento adverso grave relacionado con el tratamiento —nº (%)	98 (27)	72 (19)
Evento adverso que provoca la muerte —nº (%)	22 (6)	23 (6)
Evento adverso relacionado con el tratamiento que provoca la muerte —nº (%)	6 (2)	8 (2)

IQR: rango intercuartílico.

Tabla 5. Eventos adversos grado 3-4 más frecuentes observados en el ensayo clínico NAPOLI-3.

	NALIRIFOX (n=383)	Nab-paclitaxel y gemcitabina (n=387)
Diarrea —nº (%)	75 (20)	17 (5)
Náusea —nº (%)	44 (12)	10 (3)
Vómitos —nº (%)	26 (7)	8 (2)
Pérdida de apetito —nº (%)	32 (9)	10 (3)
Hipopotasemia —nº (%)	56 (15)	15 (4)
Fatiga —nº (%)	23 (6)	20 (5)
Astenia —nº (%)	33 (9)	19 (5)
Neutropenia —nº (%)	52 (14)	93 (25)
Disminución del recuento de neutrófilos —nº (%)	36 (10)	51 (14)
Anemia —nº (%)	39 (11)	66 (17)
Neuropatía periférica —nº (%)	12 (3)	22 (6)

En el congreso ESMO 2023 se presentaron los resultados de calidad de vida, basado en el análisis del EORTC QLQ-C30, del estudio NAPOLI-3²⁰. El EORTC QLQ-C30 se completó al inicio, el día 1 de cada ciclo de 28 días y al final del tratamiento. Se utilizó un modelo mixto de medidas repetidas para describir la evolución del estado de salud global (ESG) a lo largo del tiempo entre los brazos de tratamiento. El tiempo hasta el deterioro definitivo (THDD) se definió como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la primera aparición de una disminución ≥ 10 puntos en la puntuación QLQ-C30, sin una mejoría adicional de ≥ 10 puntos o sin datos adicionales debidos a la interrupción del tratamiento. Las puntuaciones medias de ESG al inicio del estudio fueron similares

entre los brazos de tratamiento (NALIRIFOX 62,1 frente a nab-paclitaxel y gemcitabina 61,2). A partir de la semana 16, se observó una tendencia a la mejoría en las puntuaciones de ESD en el brazo de NALIRIFOX frente al doblete de gemcitabina. La mediana de THDD del ESG fue de 15,7 meses con NALIRIFOX y de 12,2 meses con nab-paclitaxel y gemcitabina (HR estratificado 0,74, IC 95% 0,53-1,04; $p=0,08$). A los 6 meses, el 26,4% y el 31,7% de los pacientes de los brazos NALIRIFOX y nab-paclitaxel y gemcitabina respectivamente, experimentaron un deterioro definitivo del ESG. Los THDD de la funcionalidad física, emocional, dolor, disnea y estreñimiento fueron más prolongados, con $p \leq 0,05$, en los pacientes que recibieron NALIRIFOX frente a la combinación con gemcitabina.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

Irinotecán liposomal pegilado combinado con oxaliplatino, 5-FU y LV, según el esquema NALIRIFOX del ensayo clínico NAPOLI-3 para el tratamiento de primera línea del ADCP metastásico, ha obtenido una puntuación de la ESMO-MCBS de 2. El resultado evaluado ha sido la supervivencia global en un contexto no curativo. La ganancia en supervivencia global respecto a la rama comparadora con nab-paclitaxel y gemcitabina es de 1,9 meses, con HR 0,83 (IC 95% 0,70-0,99).

Formulario de evaluación empleado para el cálculo de la puntuación ESMO-MCBS (para terapias que probablemente no son curativas con criterio de evaluación basado en supervivencia global): 2a, con una mediana de supervivencia global del tratamiento estándar ≤ 12 meses.

Otros criterios de valoración del beneficio clínico:

- Ganancia en SLP favorable a la combinación de irinotecán liposomal pegilado de 1,8 meses, con HR 0,69 (0,58-0,83)
- Tasa de respuesta global: ganancia 5,6% favorable a NALIRIFOX (no alcanza la significación estadística).
- Calidad de vida: no cualificado para ESMO-MCBS. $>20\%$ de aumento de toxicidades de grado 3-4 con impacto en la vida diaria.

Fecha de publicación: 22 marzo 2024. Última actualización: 18 septiembre 2024.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El ADCP con un número anual de muertes de cerca de 8.000 a nivel nacional (tercera causa de muerte por cáncer) y a nivel global superior a 500.000²¹, requiere sin duda de nuevas aproximaciones terapéuticas. El ensayo clínico NAPOLI-3 supone la primera comparación directa a nivel global en enfermedad metastásica, dentro de contexto de ensayo clínico fase III aleatorizado, del doblete con nab-paclitaxel y gemcitabina frente a un cuatriplete. En este estudio, el régimen NALIRIFOX demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global y la SLP en comparación con nab-paclitaxel y gemcitabina en pacientes con ADCP metastásico que no habían recibido tratamiento previo y buena situación general (ECOG performance status 0-1). Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta global entre los dos regímenes de quimioterapia (41,8 versus 36,2% respectivamente).

La mejora observada tanto en supervivencia global como SLP, en general fueron consistentes en todos los subgrupos de pacientes preespecificados y analizados. La diferencia en supervivencia neta fue modesta siendo inferior a 2 meses en ambos objetivos del estudio (supervivencia global 1,9 meses y SLP 1,8 meses). La diferencia observada en supervivencia global no se puede atribuir a diferencias en tratamientos ulteriores, ya que proporciones similares de pacientes recibieron tratamiento más allá de la primera línea (51% en el grupo de NALIRIFOX y 54% en el grupo de nab-paclitaxel y gemcitabina).

Se debe señalar, que la reducción del riesgo del objetivo primario de supervivencia global previamente establecido en el diseño del ensayo clínico (HR 0,75) no se alcanzó (HR obtenido 0,83) y el intervalo de confianza alcanza el límite de la significación (0,99). A pesar de ser significativa, esta pequeña ganancia en supervivencia global ha generado controversia sobre si tiene realmente relevancia clínica o no. En 2014, el *American Society of Clinical Oncology Cancer Research Committee* concluyó que una mejora de 3-4 meses sería clínicamente significativa²². La ESMO identificó un beneficio mínimo de 3 meses en la supervivencia global para ser considerado clínicamente significativo²³. La Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁴ establece un umbral de 4-6 meses para el beneficio en la supervivencia global sin detrimento de la calidad de vida. Ninguno de estos requisitos se cumplió en NAPOLI-3. La puntuación otorgada en la ESMO MCBS es de 2, con un beneficio en supervivencia global limitado.

El estudio presenta limitaciones significativas que se deben considerar. En primer lugar, la propia naturaleza del estudio con un diseño abierto condiciona la posibilidad de inclusión de sesgos en los resultados obtenidos. Al igual que otros ensayos clínicos aleatorizados con cuatripletas, la población del estudio no es representativa de la población global de pacientes con ADCP metastásico, con una minoría de pacientes con tumores localizados en la cabeza del páncreas (38% en el grupo de NALIRIFOX, cuando sería esperable al menos un 60%) y un predominio de tumores localizados en otras regiones del páncreas. Esto sugiere una hiperselección de pacientes en el ensayo clínico, limitando la generalización de los resultados a la población global de pacientes con ADPC. Variables clínicas de interés, como es la proporción de pacientes con *stent* biliar no están adecuadamente evaluadas en la publicación del estudio. Por el momento otra de las limitaciones de este estudio y a la espera de ulteriores comunicaciones de resultados, es la ausencia de información molecular de las neoplasias incluidas. No se ha descrito la proporción de pacientes con mutaciones germinales o somáticas en BRCA1, BRCA2 y PALB2, ni otras alteraciones o perfiles moleculares. El conocimiento de estas características genéticas podría condicionar la interpretación de los resultados obtenidos en este ensayo.

En cuanto a la toxicidad, NALIRIFOX presentó un perfil de toxicidad global similar en frecuencia en comparación con la combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina (eventos adversos globales, toxicidad grado 3 o superior, etc.) La incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que provocaron la muerte (2% en ambos grupos) y la interrupción del tratamiento (25% con NALIRIFOX frente a 23% con nab-paclitaxel y gemcitabina) fue similar en ambas ramas. La toxicidad gastrointestinal fue claramente superior con el cuatriplete frente al doblete, diarrea 20 vs 5% y vómitos 7 versus 2% respectivamente. En cambio, la neutropenia fue menor en los pacientes que

recibieron NALIRIFOX (24 versus 38%). Al respecto de una mayor incidencia de neutropenia con nab-paclitaxel y gemcitabina, se debe destacar que el protocolo del estudio permitía el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) si los sujetos se consideran de alto riesgo en opinión del investigador (por ejemplo, edad >60 años, comorbilidades, mal estado nutricional, episodio previo de neutropenia febril). En los resultados comunicados hasta el momento, no se han descrito con detalle las pautas de uso de G-CSF en el ensayo (porcentaje de pacientes que reciben profilaxis primaria en cada brazo del estudio, empleo de profilaxis secundaria, etc.) La astenia y fatiga se reportaron como eventos adversos diferenciados; la incidencia de ambos eventos adversos de forma conjunta fue un 50% superior con NALIRIFOX frente al doblete, 15% versus 10% respectivamente.

Los resultados del análisis de calidad de vida fueron favorables al cuatriplete. NALIRIFOX se asoció con una tendencia a una mejor puntuación en ESG y un THDD más prolongado en varias subescalas del EORTC QLQ-C30 en comparación con nab-paclitaxel y gemcitabina. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela debido al número de evaluaciones que faltan (datos *missing*) y al aún no estar disponible la publicación definitiva de los resultados del análisis de calidad de vida (comunicación sólo en formato abstract).

Hasta el momento de la redacción de este documento no se han presentado estudios coste-eficacia que evalúen el tratamiento con NALIRIFOX ni lo comparen con otras alternativas en ADPC metastásico. Este hecho es relevante ante la diferencia de coste directo existente entre irinotecán liposomal pegilado e irinotecán.

Aunque no se deben realizar comparaciones directas entre diferentes ensayos clínicos por el alto riesgo de introducción de sesgos, es importante considerar los resultados del estudio NAPOLI-3 en el contexto del ensayo clínico PRODIGE4/ACCORD11, que comparó FOLFIRINOX con gemcitabina sola y originó su posicionamiento como tratamiento de referencia en primera línea de referencia para el ADCP metastásico hace más de una década. La mediana de supervivencia global fue idéntica alcanzando en ambos estudios 11,1 meses, mientras que los resultados en SLP (7,4 versus 6,4 meses) y tasa de respuestas (41,8 versus 31,6%) fueron ambos ligeramente superiores para el esquema basado en irinotecán liposomal. Por tanto, NALIRIFOX no parece mejorar de forma relevante los resultados de FOLFIRINOX, y sin embargo puede exponer a los pacientes y sistemas sanitarios a una toxicidad financiera significativa. Además de esta consideración, se deben analizar en detalle ambos estudios y destacar las diferencias notables que existen entre ellos:

- En comparación con FOLFIRINOX, NALIRIFOX sustituye irinotecán por irinotecán liposomal pegilado e incluye una dosis menor de oxaliplatino, 60 mg/m² en lugar de 85 mg/m². Datos procedentes de estudios previos sugieren que irinotecán liposomal pegilado tiene propiedades farmacocinéticas mejoradas, como un menor aclaramiento, una semivida más larga y una mayor acumulación en el tumor, lo que podría reducir la toxicidad, aunque al menos un pequeño ensayo clínico no demostró una disminución de la toxicidad grado 3-4 en comparación con irinotecán clásico²⁵. En cuanto a la eficacia comparada, hasta el momento no se ha realizado ningún ensayo clínico prospectivo con la potencia suficiente para permitir una comparación

estadística formal que demuestre la superioridad de irinotecán liposomal pegilado sobre irinotecán.

- En cuanto al diseño, en PRODIGE4/ACCORD11 el reclutamiento se limitó a pacientes menores de 76 años y se desarrolló exclusivamente en Francia, mientras que NAPOLI-3 no tuvo restricciones de edad y fue un ensayo global, con una suma de centros comunitarios y académicos. Otras diferencias en los criterios de inclusión sugieren que los pacientes incluidos en NAPOLI-3 tendían a tener un mejor pronóstico que los incluidos en PRODIGE4/ACCORD11; NAPOLI-3 excluía a los pacientes con niveles séricos de albúmina <3 g/dl, un criterio de restricción que no se incluyó en el estudio francés. Además, en el estudio irinotecán liposomal pegilado se permitió la quimioterapia previa para la enfermedad en contexto adyuvante si se había recibido más de 12 meses antes de la inclusión del estudio (4% de la población global), mientras que en PRODIGE4/ACCORD11 no permitió la quimioterapia previa y, por tanto, restringió el reclutamiento a pacientes con enfermedad metastásica de *novo* (una población con una biología de la enfermedad inherentemente peor).

En PRODIGE4/ACCORD11 la comparación del cuatriplete se realizó frente a la monoterapia con gemcitabina a diferencia de NAPOLI-3 en el que el brazo comparador fue el doblete con nab-paclitaxel y gemcitabina. El tratamiento con NALIRIFOX se mantuvo hasta progresión o toxicidad inaceptable, mientras que con FOLFIRINOX se administraban como máximo 12 ciclos. Las evaluaciones tumorales fueron realizadas en NAPOLI-3 por los investigadores del ensayo utilizando RECIST versión 1.1. Al contrario, se realizaron por un comité de revisión independiente utilizando RECIST versión 1.0 en el ensayo clínico PRODIGE4/ACCORD11.

- En cuanto a las poblaciones de pacientes de los dos ensayos existen diferencias destacables. NAPOLI-3 incluyó a 770 pacientes con una mediana de edad de 65 años, con un 49,6% de los pacientes del brazo de NALIRIFOX ≥ 65 años y un 8% >75 años; mientras que PRODIGE4/ACCORD11 incluyó a tan sólo 342 pacientes, con una mediana de edad de 61 años y un 28,1% de los pacientes del brazo de FOLFIRINOX >65 años. Estos datos sugieren una mayor aplicabilidad a población anciana del esquema NALIRIFOX.
- Respecto a la eficacia, teniendo en cuenta los avances en los cuidados de soporte y la consolidación del tratamiento de segunda línea en ADPC avanzado¹⁷ desde la publicación del estudio PRODIGE4/ACCORD11 hace más de una década, se habría esperado una mejora de los resultados en supervivencia global observados en NAPOLI-3.

Como se ha comentado anteriormente, en NAPOLI-3, las respuestas radiológicas fueron evaluadas por los investigadores, mientras que en PRODIGE4/ACCORD11 hubo una revisión central independiente a cargo de dos radiólogos. La falta de revisión central en la evaluación de la respuesta radiológica puede dar lugar a sesgos significativos. De hecho, las respuestas objetivas observadas en el brazo nab-paclitaxel y gemcitabina del ensayo NAPOLI-3 (36%) fue superior a la observada con el mismo régimen en el ensayo MPACT (21%)⁶, que incluyó una evaluación ciega independiente de la respuesta. Esta diferencia sugiere que las respuestas radiológicas podrían haberse sobrestimado en NAPOLI-3 y la pequeña diferencia observada entre los dos estudios no sea clínicamente relevante.

- En relación con la toxicidad, los perfiles de seguridad fueron comparables entre ambos estudios. Sin embargo, en el estudio NAPOLI-3, la incidencia de neuropatía sensorial periférica y de neutropenia grado 3-4 con NALIRIFOX fue inferior a las descrita con FOLFIRINOX en PRODIGE4/ACCORD11 (6,5% frente a 9,0% y 23,8% frente a 45,7%, respectivamente); probablemente en el caso de la neuropatía debido a una dosis acumulativa inferior de oxaliplatino (60 mg/m² en cada ciclo) con el régimen NALIRIFOX, que se seleccionó basándose en la revisión de las toxicidades limitantes de dosis en el estudio previo de fase 1-2¹⁸. En cuanto a la neutropenia no se pueden establecer comparaciones sin conocer de forma precisa el uso de G-CSF. En cambio, la diarrea grado ≥ 3 alcanzó el 20% con NALIRIFOX en contraste con el 13% descrito con FOLFIRINOX.

Esta necesidad de realizar comparaciones entre PRODIGE4/ACCORD11 y NAPOLI-3 podría haberse solventado por completo si el estudio NAPOLI-3 se hubiera diseñado con un tercer brazo en el que los pacientes recibieran FOLFIRINOX o FOLFIRINOX modificado. Una revisión sistemática y metaanálisis publicado recientemente apoya la hipótesis de que no existen diferencias significativas en supervivencia global ni SLP entre NALIRIFOX y FOLFIRINOX en primera línea de tratamiento de ADCP avanzado²⁶. Uno de los puntos clave en un futuro a medio plazo, será recoger de forma apropiada la evidencia procedente de la práctica clínica habitual (datos de vida real) para intentar establecer comparaciones en cuanto a eficacia y toxicidad entre ambos regímenes de quimioterapia, al no ser esperable un ensayo clínico aleatorizado a nivel global que compare directamente ambos esquemas de tratamiento.

A diferencia del estudio NAPOLI-3, recientemente otros ensayos clínicos aleatorizados no han conseguido replicar el beneficio en supervivencia global del cuatriplete respecto al doblete de nab-paclitaxel y gemcitabina en ADPC avanzado y resecable. El ensayo clínico japonés JCOG1611/GENERATE²⁷ comparó dentro de un ensayo clínico aleatorizado fase II-III FOLFIRINOX modificado frente a nab-paclitaxel y gemcitabina junto con una tercera rama con irinotecán, oxaliplatino y S1 (S-IROX). Este ensayo se terminó de forma prematura por futilidad, al demostrarse en el análisis intermedio que era altamente improbable la superioridad de FOLFIRINOX modificado o S-IROX sobre nab-paclitaxel más gemcitabina. La mediana de supervivencia global con el doblete de gemcitabina alcanzó los 17 meses frente a los 14 meses con FOLFIRINOX modificado (HR 1,29, IC 95% 0,98-0,70); la PFS y la tasa de respuestas también fueron favorables para nab-paclitaxel y gemcitabina frente al cuatriplete: 6,7 versus 5,8 meses (HR 1,15, IC 95% 0,91-1,45), y 35,4 versus 32,4%, respectivamente. Al igual que en otros ensayos clínicos tampoco se aplicó ninguna selección molecular. El ensayo clínico SWOG 1505²⁸ en el contexto de enfermedad resecable no demostró diferencias en supervivencia entre nab-paclitaxel y gemcitabina frente a FOLFIRINOX modificado (mediana de supervivencia global 23,6 versus 23,2 meses, y supervivencia a 2 años 48 versus 47%, respectivamente). Por último, el estudio JCOG 1407 en enfermedad localmente avanzada tampoco observó diferencias significativas en supervivencia global entre nab-paclitaxel y gemcitabina y FOLFIRINOX modificado.

La evidencia existente sobre la comparación del doblete de gemcitabina frente al cuatriplete, proviene de ensayos que ha utilizado FOLFIRINOX modificado como el esquema de referencia. En práctica clínica, una mayoría de pacientes reciben

FOLFIRINOX modificado, que incluye una reducción de la dosis con el objetivo de mejorar la tolerabilidad sin comprometer la eficacia. Este esquema ha demostrado en el metaanálisis publicado por Tang et al.²⁹ una supervivencia a 1 año del 46%, similar a la obtenida en NAPOLI-3 con NALIRIFOX. Actualmente, los diferentes cuatripletos no han sido comparados directamente dentro de un ensayo clínico aleatorizado y las comparaciones entre diferentes estudios arrojan unos datos de eficacia similares, por lo que no se puede concluir la superioridad de NALIRIFOX sobre los otros esquemas basados en oxaliplatino, irinotecán, 5-FU y LV.

Finalmente, los resultados iniciales del ensayo PASS-01 sugieren la necesidad de desarrollar una estrategia de selección de quimioterapia basada en perfiles moleculares¹⁰.

En conclusión, NAPOLI-3 demostró la superioridad en supervivencia de NALIRIFOX sobre nab-paclitaxel y gemcitabina en pacientes con ADCP metastásico con ECOG performance status 0-1 previamente no tratados. Irinotecán liposomal pegilado dentro del esquema NALIRIFOX se consolida como un tratamiento de referencia de primera línea de pacientes adultos con ADCP metastásico. Sin embargo, faltan datos que sugieran la superioridad de NALIRIFOX sobre otros cuatripletos (FOLFIRINOX o FOLFIRINOX modificado) en esta indicación.

9. CONFLICTO DE INTERESES

En los 2 últimos años

Asesoría o consultoría: GSK, Pfizer, Sanofi, Astra-Zeneca, MSD, Servier, Roche, Taiho, Leo Pharma, Regeneron, Jazz Pharmaceuticals.

Fondos para investigación: Leo Pharma.

Ponencias: Lilly, BMS, Menarini, Rovi, STADA, Medscape, Pfizer, Sanofi, Astra-Zeneca, MSD, Servier, Leo Pharma, Roche.

10. BIBLIOGRAFÍA

¹ <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf>

² Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019 Feb;10(1):10-27. doi: 10.14740/wjon1166.

³ Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332.

⁴ https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf

⁵ Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1817-25. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.

⁶ Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1691-703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.

⁷ Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.

- ⁸ O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, Capanu M, Park J, Golan T, et al. Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation. *J Clin Oncol*. 2020 May 1;38(13):1378-1388. doi: 10.1200/JCO.19.02931.
- ⁹ O'Kane GM, Grünwald BT, Jang GH, Masoomian M, Picardo S, Grant RC, et al. GATA6 Expression Distinguishes Classical and Basal-like Subtypes in Advanced Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020 Sep 15;26(18):4901-4910. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3724. Epub 2020 Mar 10. Erratum in: *Clin Cancer Res*. 2022 Jun 13;28(12):2715. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1272.
- ¹⁰ Knox JJ, Jaffee EM, O'Kane GM, King D, Laheru D, Yu KH, et al. Early results of the PASS-01 trial: Pancreatic adenocarcinoma signature stratification for treatment-01. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 17; abstr LBA4004). doi: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4004
- ¹¹ Salvatore L, Barone D, Deng Y, Notta F, Jang GH, Alfieri S, et al. GATA6 expression in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) as a prognostic and predictive biomarker in the Canadian COMPASS trial and the Comprehensive Cancer Center, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr 4150). doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4150.
- ¹² Strickler JH, Satake H, George TJ, Yaeger R, Hollebecque A, Garrido-Laguna I, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):33-43. doi: 10.1056/NEJMoa2208470.
- ¹³ Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, Pelster MS, Sabari JK, Hafez N, et al. Adagrasib in Advanced Solid Tumors Harboring a KRASG12C Mutation. *J Clin Oncol*. 2023 Sep 1;41(25):4097-4106. doi: 10.1200/JCO.23.00434. Epub 2023 Apr 26.
- ¹⁴ Carrato A, Pazo-Cid R, Macarulla T, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Rivera F, et al. Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine and FOLFOX in Metastatic Pancreatic Cancer. *NEJM Evid*. 2024 Feb;3(2):EVIDoa2300144. doi: 10.1056/EVIDoa2300144.
- ¹⁵ Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hong K, Park JW, Kirpotin DB. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. *Cancer Res*. 2006 Mar 15;66(6):3271-7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4007.
- ¹⁶ Ramanathan RK, Korn RL, Sachdev JC, Ffterly G, Jameson G, Marceau K, et al. 261 Lesion characterization with ferumoxytol MRI in patients with advanced solid tumors and correlation with treatment response to MM-398, nanoliposomal irinotecan (nal-IRI). *Eur J Cancer* 2014; 50: 87. doi: 10.1016/S0959-8049(14)70387-9.
- ¹⁷ Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, Dean A, Shan YS, Jameson G, et al; NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):545-557. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1. Epub 2015 Nov 29. Erratum in: *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):536. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01306-9.
- ¹⁸ Wainberg ZA, Bekaii-Saab T, Boland PM, Dayyani F, Macarulla T, Mody K, et al. First-line liposomal irinotecan with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (NALIRIFOX) in pancreatic ductal adenocarcinoma: A phase I/II study. *Eur J Cancer*. 2021 Jul;151:14-24. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.028.
- ¹⁹ Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, Pazo Cid R, Chandana SR, De La Fouchardière C, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Oct 7;402(10409):1272-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01366-1. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37708904; PMCID: PMC11664154.
- ²⁰ Melisi D, Macarulla T, de la Fouchardiere C, Pazo Cid RA, Chandana S, Dean A, et al. I 1619P Health-related quality of life with nalirifox versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): EORTC QLQ-C30 results from the NAPOLI 3 trial. *Annals of Oncology*, Volume 34, Supplement 2, S896-S897, October 2023.
- ²¹ Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol*. 2022 Mar 1;8(3):420-444. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6987.

- ²² Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 20;32(12):1277-80. doi: 10.1200/JCO.2013.53.8009.
- ²³ 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*. 2015 Aug;26(8):1547-73. doi: 10.1093/annonc/mdv249. Epub 2015 May 30. Erratum in: *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(11):2901-2905. doi: 10.1093/annonc/mdw258.
- ²⁴ Jenei K, Aziz Z, Booth C, Cappello B, Ceppi F, de Vries EGE, Fojo A, Gyawali B, Ilbawi A, Lombe D, Sengar M, Sullivan R, Trapani D, Huttner BD, Moja L. Cancer medicines on the WHO Model List of Essential Medicines: processes, challenges, and a way forward. *Lancet Glob Health*. 2022 Dec;10(12):e1860-e1866. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00376-X. Epub 2022 Sep 29.
- ²⁵ Roy AC, Park SR, Cunningham D, Kang YK, Chao Y, Chen LT, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1567-73. doi: 10.1093/annonc/mdt002. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23406728.
- ²⁶ Nichetti F, Rota S, Ambrosini P, Pircher C, Gusmaroli E, Droz Dit Busset M, et al. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and Gemcitabine With Nab-Paclitaxel as First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024 Jan 2;7(1):e2350756. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.50756..
- ²⁷ Ohba A, Ozaka M, Ogawa G, Okusaka T, Kobayashi S, Yamashita T, et al. 1616O Nab-paclitaxel plus gemcitabine versus modified FOLFIRINOX or S-IROX in metastatic or recurrent pancreatic cancer (JCOG1611, GENERATE): A multicentred, randomized, open-label, three-arm, phase II/III trial. *Annals of Oncology*, Volume 34, Supplement 2S894. October 2023
- ²⁸ Sohal DPS, Duong M, Ahmad SA, Gandhi NS, Beg MS, Wang-Gillam A, et al. Efficacy of Perioperative Chemotherapy for Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Mar 1;7(3):421-427. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7328. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2024 Apr 1;10(4):541. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5278.
- ²⁹ Tong H, Fan Z, Liu B, Lu T. The benefits of modified FOLFIRINOX for advanced pancreatic cancer and its induced adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Jun 6;8(1):8666. doi: 10.1038/s41598-018-26811-9.