

# ONIVYDE – nová léčba pro delší celkové přežití pacientů s metastatickým karcinodem pankreatu

**Marián Liberko, Renata Soumarová**

Radioterapeutická a onkologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Karcinom pankreatu se řadí dlouhodobě na poslední příčky v přežívání mezi onkologickými diagnózami. V posledních letech nicméně dochází postupně ke zlepšování přežívání díky účinným kombinovaným režimům v první linii léčby. Po progresi na první linii léčby jsou ale možnosti léčby omezené a některé studie navíc poskytují protichůdné výsledky. Studií, která prokázala zlepšení přežívání u pacientů po progresi na první linii gemcitabinem, nebo režimu na bázi gemcitabinu, je studie NAPOLI-1, výsledky jsou prezentovány v tomto článku. Současně jsou prezentovány data z dalších studií, které potvrzují benefit této léčby při dlouhodobém sledování a také podskupinové analýzy.

**Klíčová slova:** karcinom pankreatu, nanoliposomální irinotecan, Onivyde.

## ONIVYDE – New treatment option for better survival in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma

Pancreatic carcinoma is a disease with the worst outcomes across all malignancies. Nevertheless, in the last few years, there is progress in survival due to new effective combined regimens in first line setting. After progression on first line, the treatment options are limited and moreover, there are studies showing us contradictory results. Study, which showed an improvement in survival in patients progressing on first line with gemcitabine, or gemcitabine-based therapy is a NAPOLI-1 study. This article summarizes main findings from this study. There are also presented data from other studies, confirming benefit of this new treatment in long term follow-up and in distinct subgroups.

**Key words:** pancreatic carcinoma, nanoliposomal irinotecan, Onivyde.

### Léčebné možnosti karcinomu pankreatu – adjuvance a 1. linie metastatického onemocnění

Karcinom pankreatu představuje onemocnění s velmi špatnou prognózou napříč stadii. Jeho incidence a mortalita stoupá a je předpoklad, že během další dekády (v roce 2030) bude druhou nejčastější příčinou úmrtí na zhoubné onemocnění (1, 2). Karcinom pankreatu může být diagnostikován v různých stadiích: resekabilní, hraničně resekabilní, lokálně pokročilý a metastatický karcinom pankreatu (3). Chirurgická resekce je jediná potenciálně kurabilní metoda v léčbě tohoto onemocnění u časných resekabilních stadií. V případech

ostatních stadií chirurgický výkon je/může být zvažován jako potenciálně kurabilní metoda (pacienti s hraničně resekabilními nádory a dobrou odpovědí na neoadjuvantní terapii), a/nebo jako metoda paliativní (by-passové operace, například gastroenteroanastomóza) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinodem pankreatu.

Vzhledem k asymptomatickému průběhu časných stadií je většina pacientů diagnostikována s již pokročilejším onemocněním (hraničně resekabilní, lokálně pokročilý nebo metastatický karcinom pankreatu). V rámci pokročilejších stadií onemocnění je onkologická terapie (chemoterapie, radioterapie,

chemoradioterapie) preferována před chirurgickým výkonem. V současnosti je standardem u těchto pacientů chemoterapie a u selektované skupiny nemocných i radioterapie. Radioterapie je indikována sekvenčně, zejména u těch pacientů, kteří nemají progresi po 3–6 měsících „indukční“ chemoterapie. Jedná se tedy o skupinu nemocných se spíše indolentním průběhem onemocnění a dobrou odpovědí na systémovou terapii s tendencí k lokální, resp. lokoregionální progresi. U těchto případů je cílem radioterapie a/nebo chemoradioterapie zlepšení lokální kontroly a současně možnost tzv. chemoterapeutických prázdnin.

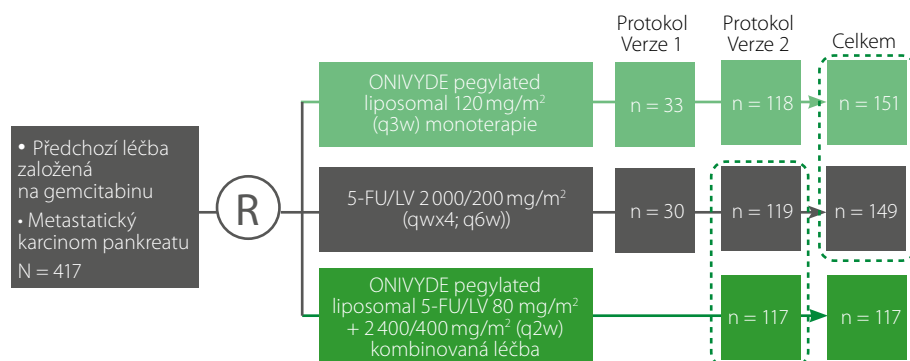


KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Marián Liberko, marian.liberko@fnkv.cz  
Radioterapeutická a onkologická klinika FNKV a 3. LF UK  
Šrobárova 1 150/50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(4): 182–186  
Článek přijat redakcí: 16. 6. 2021  
Článek přijat k publikaci: 30. 6. 2021

**INZERCE**

Obr. 1. Design studie NAPOLI-1



Tab. 1. Vstupní charakteristiky pacientů ve studii NAPOLI-1

Parametry		ONIVYDE peg-liposomální +5-FU/LV (n = 117)	5-FU/LV (n = 119)
Medián věku (roky)		63 let	62 let
Pohlaví	Muži/Ženy	59 % / 41 %	56 % / 44 %
KPS skóre	90–100 / 70–80	59 % / 38 %	48 % / 51 %
Lokalizace tumoru	Hlava pankreatu / Ostatní	65 % / 35 %	58 % / 42 %
Plasmatická hladina CA 19-9	≥ 40 U/ml / < 40 U/ml	81 % / 19 %	80 % / 20 %
Předchozí léčba	Radioterapie	21 %	23 %
	Whippleova operace	26 %	28 %
	Bilární stent	13 %	7 %
Předchozí linie léčby metastatického onemocnění	0	13 %	13 %
	1	53 %	56 %
	≥ 2	34 %	31 %
Předchozí chemoterapie	Gemcitabin monoterapie	45 %	46 %
	Gemcitabin v kombinaci	55 %	54 %
	Léčba založená na fluorouracilu	43 %	44 %
	Léčba založená na irinotekanu	10 %	14 %
	Léčba založená na platinových derivátech	32 %	34 %

Chemoterapie je v současnosti hlavní metodou terapie napříč všemi stadii onemocnění. V posledních letech došlo k řadě pokroků v této oblasti, které se promítly do prodloužení celkového přežívání. Kromě standardní adjuvantní chemoterapie (gemcitabin) jsou nyní k dispozici kombinované režimy, které vedou ke zvýšení léčebné odpovědi, prodloužení doby do progresu (PFS) a celkového přežívání (OS). V adjuvanci jsou novými možnostmi léčby kombinace gemcitabinu a kapecitabinu (4), mFOLFIRINOX (5) je vyhrazen pro vysoce selektovanou skupinu nemocných ve výborném celkovém stavu, bez limitujících komorbidit. V případě léčby pacientů s metastatickým onemocněním máme k dispozici kromě monoterapie gemcitabinem i podstatně účinnější režimy jako například kombinace gemcitabinu a nab-paclitaxelu (6) a pro pacienty ve výborném stavu je k dispozici režim FOLFIRINOX (7). Karcinom pankreatu až do nedávna na rozdíl od jiných malignit nebyl dlouho kandidátem pro cílenou terapii. Nedávno byly prezentovány

výsledky studie u pacientů s BRCA1/2 mutací, kteří byli léčeni olaparibem (pouze pacienti bez progresu na režimu založeném na platině), což vedlo k prodloužení PFS (8). Další novou možností je léčba pacientů s MMR deficiencí checkpoint inhibitory (9) a larotrectinibem, entrectinibem u pacientů s NTRK fúzí (10).

## Léčebné možnosti karcinomu pankreatu – 2. linie metastatického onemocnění

Léčebné možnosti u pacientů s metastatickým onemocněním a progresí na 1. linii systémové terapie pro metastatické onemocnění jsou omezeny. Možností pro pacienty s progresí na gemcitabinu, resp. režimu založenému na gemcitabinu je terapie založená na oxaliplatině v případě, že nebyla použita v rámci první linie. Nicméně použití oxaliplatin v rámci druhé linie vedlo k protichůdným výsledkům. Studie CONKO-003, randomizovaná studie fáze III, srovnávala účinnost režimu OFF (oxaliplatin, 5-FU, leucovorin) ve srovná-

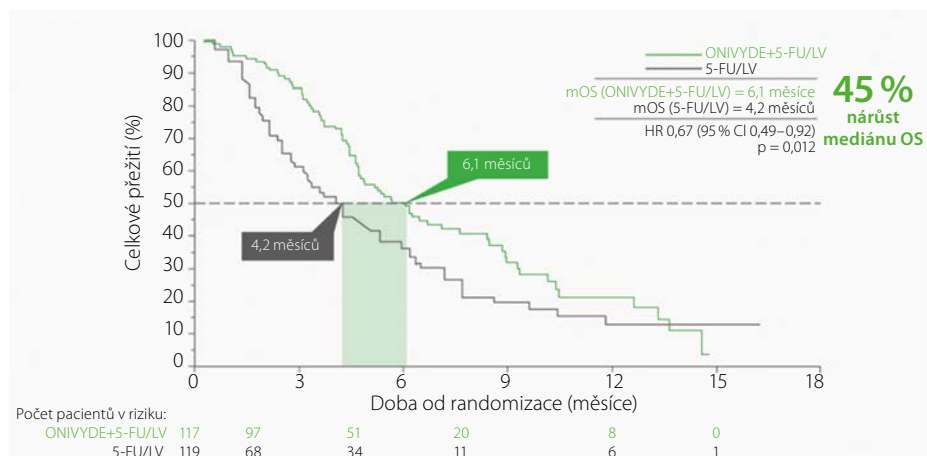
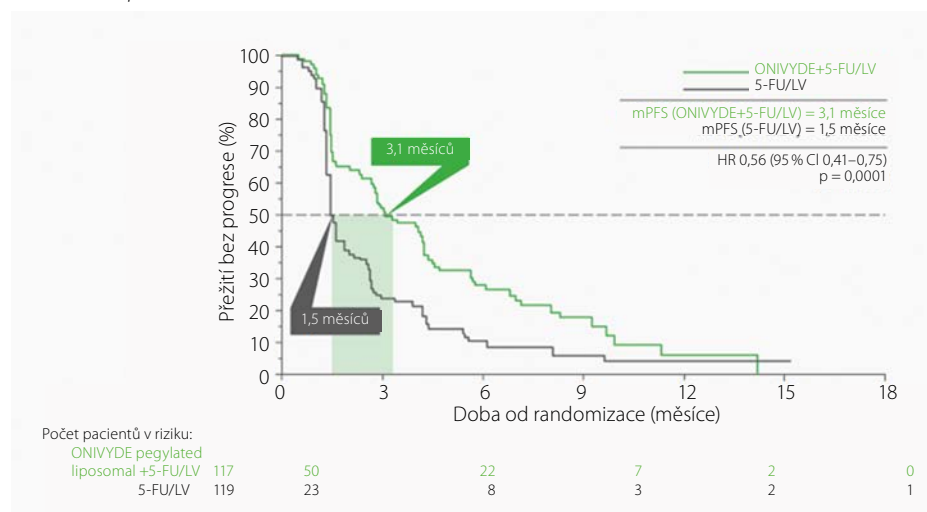
ní s režimem 5-FU s leucovorinem u pacientů s progresí na monoterapii gemcitabinem v první linii. Studie prokázala statisticky signifikantní prodloužení OS ve srovnání s kontrolním ramenem (5,9 měsíce vs. 3,3 měsíce, HR 0,66,  $p=0,010$ ), rovněž v experimentálním rameni došlo k signifikantnímu zlepšení PFS (2,9 měsíce vs. 2,0 měsíce, HR 0,68,  $p=0,019$ ) (11). Studie PANCREOX, randomizovaná studie fáze III, obdobně srovnávala efektivitu oxaliplatin v rámci druhé linie u pacientů s progresí na monoterapii gemcitabinem v první linii. Oxaliplatin byla v rámci této studie aplikována v režimu mFOLFOX6, kontrolní rameno bylo jako u studie CONKO-003 kombinace 5-FU a leucovorinu. Tato studie neprokázala rozdíl v PFS (medián 3,1 měsíce vs. 2,9 měsíce,  $p=0,99$ ) a OS bylo kratší v experimentálním rameni s mFOLFOX6 (medián 6,1 měsíce vs. 9,9 měsíce,  $p=0,02$ ) (12).

V současnosti při standardní léčbě první linie kombinací gemcitabinu a nab-paclitaxelu, nebo FOLFIRINOX jsou naše možnosti aplikace další neurotoxicke chemoterapie v rámci druhé linie značně omezené. Relativně novou možností pro léčbu druhé linie, po progresi na gemcitabinu, resp. na režimu založeném na gemcitabinu je nanoliposomální irinotecan (ONIVYDE) v kombinaci s 5-FU a leucovorinem (13).

## Onivyde

Onivyde – pegylovaný liposomální irinotecan představuje nový, inovativní mechanismus doručení léčiva do prostředí nádoru formou pegylovaného lipozomu, který překonává farmakologická a klinická omezení běžného (neliposomálního) irinotecanu a zvyšuje jeho protinádorovou účinnost, současně se snížením systémové toxicity. Lipozom cirkuluje déle v krevním řečišti a má omezenou tkáňovou distribuci. Lipozom díky EPR (enhanced permeability and retention) efektu je přednostně akumulován v nádorovém mikroprostředí. Následně, po pohlčení lipozomu makrofágy asociovanými s nádorem, je irinotecan působením karboxylesteráz přeměněn na aktivní metabolit SN-38, který má 1 000× vyšší aktivitu než irinotecan. Díky prodloužené expozici SN-38 dochází k významné inhibici nádorového růstu při menší systémové toxicitě.

Bezpečnost a účinnost preparátu ONIVYDE byla hodnocena v rámci multicen-

**Obr. 2.** OS pacientů ve studii NAPOLI-1**Obr. 3.** PFS pacientů ve studii NAPOLI-1

trické, randomizované, otevřené studii fáze 3, NAPOLI-1 (13). Hlavními vstupními kritérii pro zařazení pacientů s metastatickým adenokarcinomem pankreatu do klinické studie NAPOLI-1 byly výkonnostní stav podle Karnofského  $\geq 70$ , normální hladina bilirubinu, hladiny transamináz  $\leq 2,5$  násobek ULN nebo  $\leq 5$  násobek ULN u pacientů s jaterními metastázami a albumin  $\geq 3,0$  g/dl.

Celkem bylo randomizováno 417 pacientů do jednoho ze tří ramen: do ramena s přípravkem ONIVYDE pegylovaný liposomal + 5-FU/LV ( $N = 117$ ), do ramena s monoterapií přípravkem ONIVYDE pegylovaný liposomal ( $N = 151$ ) a do ramena s 5-FU/LV ( $N = 149$ ).

Pacienti randomizováni k léčbě přípravkem ONIVYDE pegylovaný liposomal + 5-FU/LV dostávali přípravek ONIVYDE pegylovaný liposomal v dávce 70 mg/m<sup>2</sup> formou intravenózní infuze po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Pacientům, kteří

jsou homozygoty alely UGT1A1\*28, byla podána nižší úvodní dávka přípravku ONIVYDE pegylovaný liposomal. Pacienti randomizováni k léčbě 5-FU/LV dostávali leukovorin 200 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 30 minut a poté 5-FU 2000 mg/m<sup>2</sup> intravenózně po dobu 24 hodin, s podáváním 1., 8., 15. a 22. den 6týdenního cyklu. Pacienti v rameni s monoterapií přípravkem ONIVYDE pegylovaný liposomal dostávali 100 mg/m<sup>2</sup> formou intravenózní infuze po dobu 90 minut každé 3 týdny.

Ve studijní populaci NAPOLI-1 byl medián věku 63 let (rozmezí 31–87 let), 57 % bylo mužů, 61 % bylo bělochů a 33 % asijských pacientů. Počáteční průměrná hladina albuminu byla 3,6 g/dl a počáteční KPS byl 90–100 u 55 % pacientů. Charakteristiky onemocnění zahrnovaly 68 % pacientů s jaterními metastázami a 31 % s plicními metastázami; 12 % pacientů bylo bez jakékoli přechodí linie léčby metastatického onemocnění, 56 % pacientů absolvovalo 1 předchozí linii léčby metastatického onemocnění, 32 % pacientů absolvovalo 2

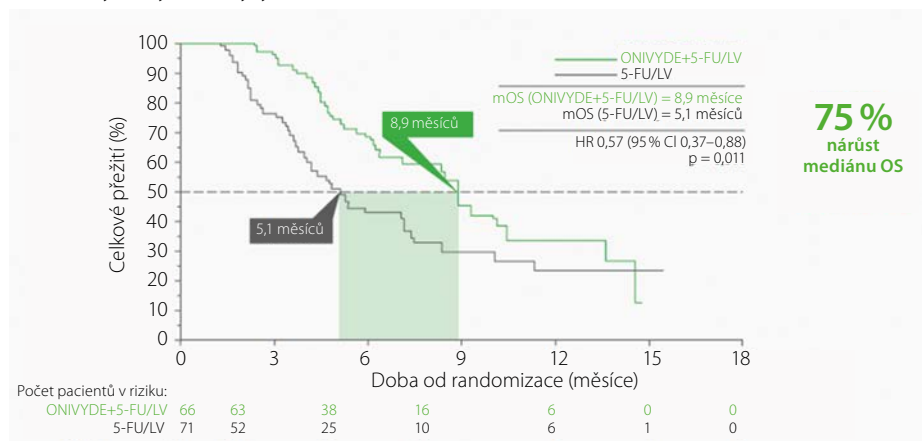
nebo více linií léčby metastatického onemocnění. Pacienti dostávali léčbu až do objevení se progresu onemocnění nebo nepříjemné toxicity. Primárním měřeným výsledným parametrem bylo celkové přežití (OS). Další měřené výsledné parametry zahrnovaly přežití bez progresu (PFS), dobu do selhání léčby (TTF), a míru objektivní odpovědi (ORR), odpověď Ca19–9, bezpečnost a kvalitu života (QoL).

Medián OS byl 6,1 měsíce u pacientů v rameni s ONIVYDE + 5-FU/LV a 4,2 měsíce v rameni s 5-FU/LV (HR = 0,67,  $p = 0,012$ ). Medián OS byl 4,9 měsíce u pacientů v rameni s monoterapií ONIVYDE ve srovnání s 4,2 měsíce u pacientů v rameni 5-FU/LV (HR = 0,99,  $p = 0,94$ ). Analýza podskupin prokázala, že benefit kombinace ONIVYDE + 5-FU/LV byl homogenní napříč podskupinami. Byla identifikována asociace mezi těmito prognostickými faktory a lepším přežitím v experimentálním rameni: vstupní Karnofského performance status, hladina albuminu, doba od poslední protinádorové terapie, stadium nádoru při diagnóze, přítomnost jaterních metastáz a vstupní hladinou Ca19–9.

U pacientů randomizovaných k ONIVYDE + 5-FU/LV byl medián PFS 3,1 měsíce ve srovnání s 1,5 měsíce u pacientů v rameni s 5-FU/LV (HR = 0,56,  $p = 0,001$ ). U pacientů randomizovaných do ramene s monoterapií ONIVYDE byl medián PFS 2,7 měsíce vs. 1,6 měsíce v rameni 5-FU/LV (HR = 0,81,  $p = 0,1$ ).

Medián doby TTF byl 2,3 měsíce u pacientů v rameni ONIVYDE + 5-FU/LV ve srovnání s 1,4 měsíce u pacientů v rameni s 5-FU/LV (HR = 0,6,  $p = 0,0002$ ). TTF se nelišil signifikantně mezi pacienty s monoterapií ONIVYDE a těmi v rameni s 5-FU/LV (1,7 měsíce vs. 1,4 měsíce, HR = 0,82,  $p = 0,1$ ). Celkem 19 (16 %) z 117 pacientů v rameni s ONIVYDE + 5-FU/LV dosáhlo objektivní odpovědi vs. 1 (1 %) z 119 pacientů v rameni s 5-FU/LV ( $p < 0,0001$ ). 9 (6 %) z 151 pacientů v rameni s monoterapií ONIVYDE dosáhlo objektivní odpovědi vs. 1 (1 %) z 119 pacientů v rameni s 5-FU/LV ( $p = 0,02$ ). 28 (29 %) z 97 pacientů v rameni s ONIVYDE + 5-FU/LV dosáhlo odpovědi v Ca19–9 (definováno jako pokles  $> 50\%$  od vstupní zvýšené hodnoty) vs. 7 (9 %) z 81 pacientů v rameni s 5-FU/LV ( $p < 0,0006$ ). 29 (24 %) z 123 pacientů v rameni s monoterapií ONIVYDE mělo odpověď v Ca19–9 vs. 12 (11 %) z 105 randomizovaných k 5-FU/LV ( $p = 0,024$ ).

**Obr. 4.** Výsledky PP analýzy studie NAPOLI-1



**Tab. 2.** Hlavní výsledky studie NAPOLI-1

	5-FU/LV/Onivyde	5-FU/LV	HR	P
mOS	6,1 měsíce	4,2 měsíce	0,67	p=0,012
mPFS	3,1 měsíce	1,5 měsíce	0,56	p=0,0001
TTF	2,3 měsíce	1,4 měsíce	0,6	p=0,0002
ORR	16,2 %	0,8 %	-	p<0,0001
Ca19-9	28,9 %	8,6 %	-	p=0,0006

Léčbu po progresi obdrželo 36 (31%) z 117 pacientů v rameni s ONIVYDE + 5-FU/LV a 45 (38 %) z 119 pacientů v rameni s 5-FU/LV.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence  $\geq 20$  %) přípravku ONIVYDE + 5-FU/LV byly: průjem, nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu, neutropenie, únava, astenie, anémie, stomatitida a pyrexie. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky ( $\geq 2$  %) léčby přípravkem ONIVYDE byly průjem, zvracení, febrilní neutropenie, nauzea, pyrexie, sepse, dehydratace, septický šok, pneumonie, akutní renální selhání a trombocytopenie. Grade 3, nebo 4 neutropenická sepse (včetně febrilní neutropenie) byla zaznamenána u 3 (3 %) pacientů v rameni s ONIVYDE + 5-FU/LV, u 6 (4 %) pacientů rameni s monoterapií a žádná v kontrolním rameni. Nežádoucí účinek, který vedl k redukci dávky se objevil u 39 (33 %) pacientů ve skupině ONIVYDE + 5-FU/LV, 46 (31 %) pacientů ve skupině ONIVYDE monoterapie a u 5 (4 %) pacientů, kteří dostávali 5-FU/LV. Četnost výskytu nežádoucích účinků vedoucích k trvalému ukončení léčby byla 11 % v rameni s přípravkem ONIVYDE + 5-FU/LV, 12 % v rameni s monoterapií a 7 % v rameni

s 5-FU/LV. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly infekce a průjem v rameni s přípravkem ONIVYDE + 5-FU/LV a zvracení a průjem v rameni s monoterapií.

V roce 2018 byly publikovány výsledky per protocol (PP) populace v rámci studie NAPOLI-1 (12). PP populace byla definována jako pacienti, kteří obdrželi  $>80$  % plánované léčby v průběhu prvních 6 týdnů léčby, bez odchylek od protokolu a navíc byla povolena pouze jedna redukce dávky v rameni s ONIVYDE. PP populaci v rámci této analýzy tvořilo 56,4 % a 59,7 % pacientů, kteří byly vstupně randomizováni mezi ONIVYDE + 5-FU/LV a 5-FU/LV, respektive. V rámci PP populace byl medián OS 8,9 měsíce pro ONIVYDE + 5-FU/LV vs. 5,1 měsíce pro 5-FU/LV (HR = 0,57, p = 0,011). Pro non-PP pacienty byl medián OS 4,3 měsíce pro ONIVYDE + 5-FU/LV vs. 2,8 měsíce pro 5-FU/LV (HR = 0,64, p = 0,0648). Medián PFS (4,3 měsíce vs. 1,6 měsíce, p < 0,0001), TTF (4,1 vs. 1,4 měsíce, p = 0,0001) a ORR (22,7 % vs. 1,4 %, p < 0,0001) byly statisticky signifikantně lepší v rameni ONIVYDE + 5-FU/LV vs. 5-FU/LV u PP-populaci. V rámci PP-populace, pacienti

v rameni ONIVYDE + 5-FU/LV obdrželi medián 7 cyklů vs. 2 cykly v rameni non-PP (14).

V roce 2019 byla publikována finální data OS studie NAPOLI-1 společně s charakteristikami dlouhodobě přežívajících pacientů. Konečný OS v rámci studie NAPOLI-1 byl 6,2 měsíce vs. 4,2 měsíce ve prospěch ONIVYDE + 5-FU/LV (HR 0,75, p = 0,0039). Medián PFS (3,1 vs. 1,5 měsíce, HR = 0,57, p < 0,0001), ORR (17 % vs. 1 %, p < 0,0001), a DCR (52 % vs. 24 %) byly taky ve prospěch ONIVYDE + 5-FU/LV. Odhadované 1leté přežití bylo 26 % v rameni s ONIVYDE + 5-FU/LV a 16 % v rameni s 5-FU/LV. Vstupní charakteristiky, které byly asociovány s dlouhodobým přežíváním v rameni s ONIVYDE + 5-FU/LV, byly KPS  $>90$  %, věk < 65 let, nižší hodnoty Ca19-9 ( $<59 \times$  nad horní hodnotu normálu), NLR < 5 a bez přítomnosti jatrných metastáz (15).

Konečně, v roce 2020 byly publikovány výsledky analýzy post hoc populace studie NAPOLI-1. Celkem bylo hodnoceno 14 různých podskupin (4 se týkaly vlastnosti nádoru a stadia onemocnění, 6 se týkalo předchozí léčby a 4 se týkaly vstupních charakteristik pacienta). S výjimkou pacientů, kteří byli v minulosti léčeni non-liposomálním irinotecanem a pacientů po Whippleho resekci (HR = 1,25 a 1,23, respektive), bylo riziko mortality a morbidity nižší v rameni s ONIVYDE + 5-FU/LV (16).

## Závěr

ONIVYDE na základě výsledků studie NAPOLI-1 představuje velmi významný pokrok v léčbě metastatického karcinomu pankreatu, kde selhala první linie léčby gemcitabinem, nebo režimem založeným na gemcitabinu. Díky svému unikátnímu mechanismu účinku ONIVYDE v kombinaci s 5-FU/LV vede k prodloužení přežívání u tohoto vysoce prognosticky nepříznivého onemocnění, navíc u předléčených pacientů. ONIVYDE má robustní data o své účinnosti a je doporučován jako standardní evidence based léčba řadou mezinárodních společností (ESMO, NCCN). ONIVYDE by měl být zvažován u všech pacientů, kteří po progresi na první linii založené na gemcitabinu, nebo režimu obsahujícím gemcitabin jsou v dobrém stavu.