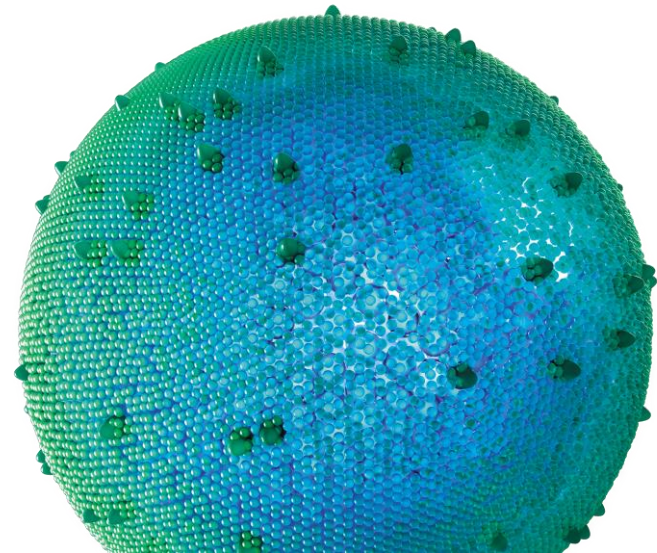


# Akú úlohu zohráva lieková forma v onkológii?

pegylovaný lipozomálny irinotekán

**PharmDr. Vlasta Gombárová, MPH, MBA, MSc.**  
Národný onkologický ústav



# Deklarovanie konfliktu záujmu

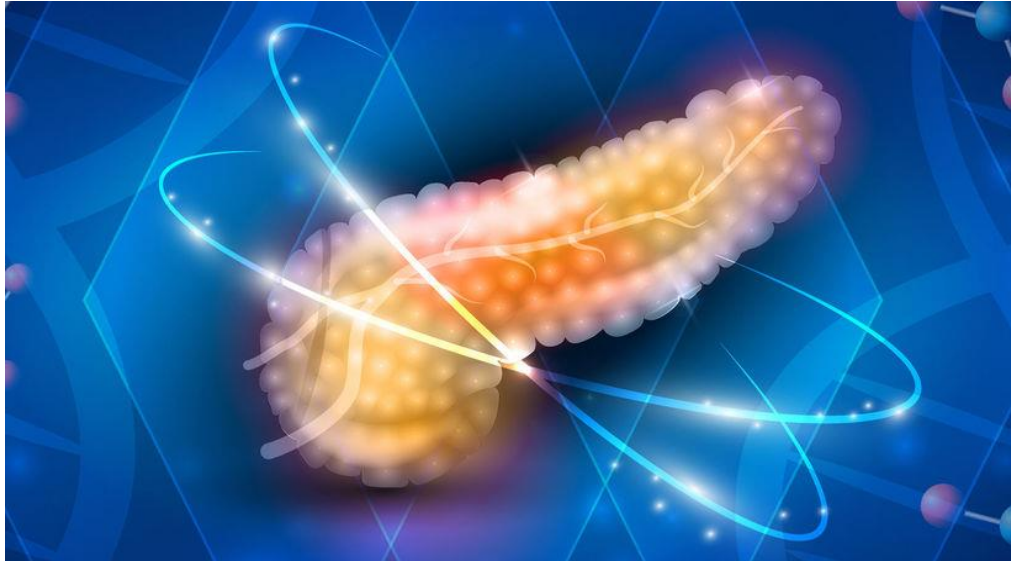
Deklarujem nasledujúci konflikt záujmu

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách	
Nepeňažné plnenie	
Prednášajúci	Servier
Akcionár	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

- Karcinóm pankreasu je mimoriadne zákerné zhubné ochorenia
- má jednu z najhorších prognóz zo všetkých malignít
- U väčšiny pacientov sa ho podarí odhaliť až v čase, keď je ochorenie v pokročilom štádiu
  
- viac ako 95% pacientov s rakovinou pankreasu zomiera
  
- 5-ročné prežívanie sa pohybuje okolo 2-10%



Doteraz sa nepodarilo vyvinúť žiadny spoľahlivý skríningový test, ktorý by dokázal správne a včas identifikovať toto ochorenie.



# PREČO JE NÁROČNÉ LIEČIŤ NÁDOR PANKREASU?

## Karcinóm pankreasu nie je konvenčné ochorenie

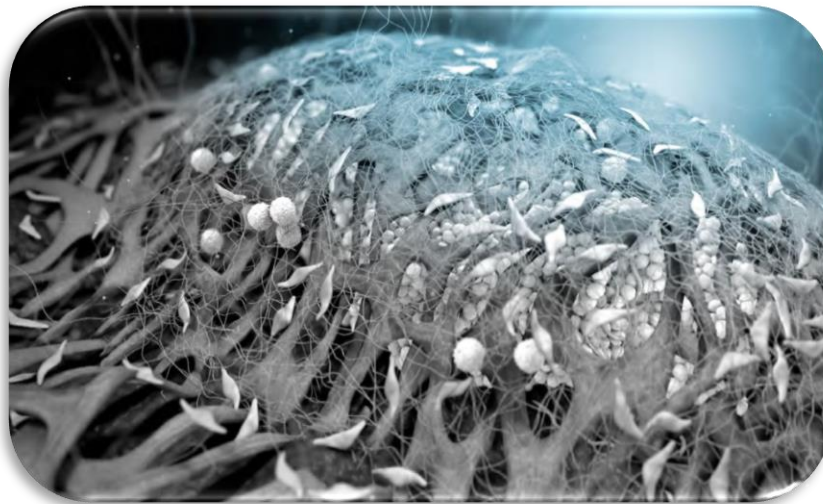
**Komplikovaná biológia nádoru vedie k neefektívnemu prísunu lieku, nedostatočnej nádorovej expozícii a limitovanej účinnosti súčasnej liečby.<sup>1-3</sup>**

- Hustá stromálna vrstva, ktorá môže brániť prísunu niektorých terapeutík<sup>1</sup>

---
- Chronický zápal v okolí stromálnej vrstvy má za následok tvorbu imunosupresívnych nádorových makrofágov (TAM)<sup>2,3</sup>

---
- Nízka mikrovaskulárna hustota<sup>1,2</sup>

---
- Netesná vaskulatúra<sup>1</sup>



1. Sclafani F et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;95:318–336.  
2. Oberstein PE, Olive KP. *Ther Adv Gastroenterol*. 2013;6:321–337.  
3. Oettle H. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:1039–1047.

# Nádor pankreasu má tesnú štruktúru a konvenčná chemoterapia má ťažkosti cez ňu preniknúť

- Akú úlohu zohráva lieková forma v onkológii?
- Nanolipozomálny pegylovaný irinotekán, označovaný aj ako **nal-IRI**, je lipozomálna formulácia irinotekánu s lepšími farmakokinetickými vlastnosťami ako nelipozomálny irinotekán
- **Nal-IRI bol vyvinutý za účelom maximalizovať prienik do nádorových tkanív a minimalizovať toxicitu**

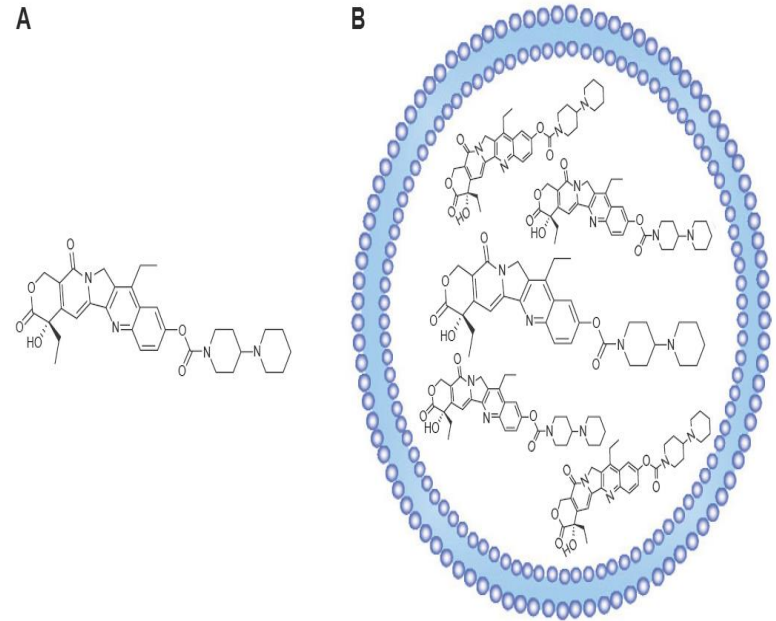
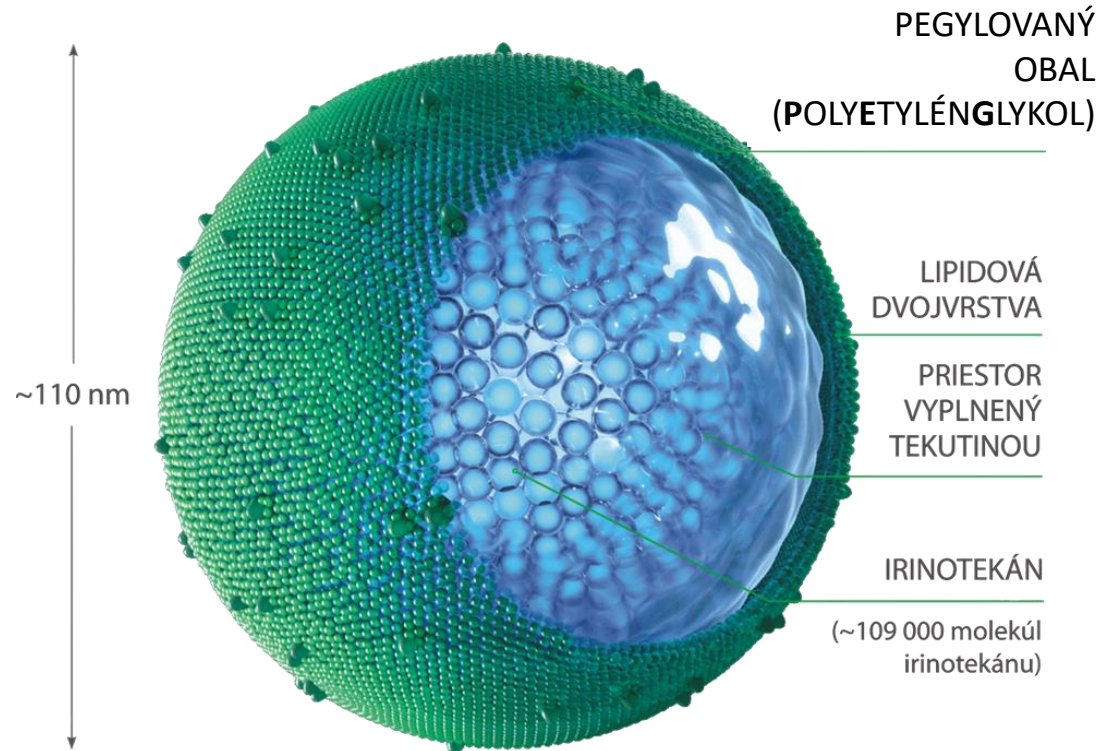


Figure 1 Chemical structure of irinotecan (A). Schematic structure of Onivyde: the basic molecule irinotecan forms a nanoscale complex with either poly(phosphate) or sucrose octasulfate in the liposome interior (B).

# LIPOZOMÁLNY PEGYLOVANÝ IRINOTEKÁN



*Ilustračný obrázok*

*Lamb YN, Scott LJ. Drugs. 2017;77:785–792.*

# Nanolipozomálny peg irinotekán (nal-IRI) – nová technológia výroby

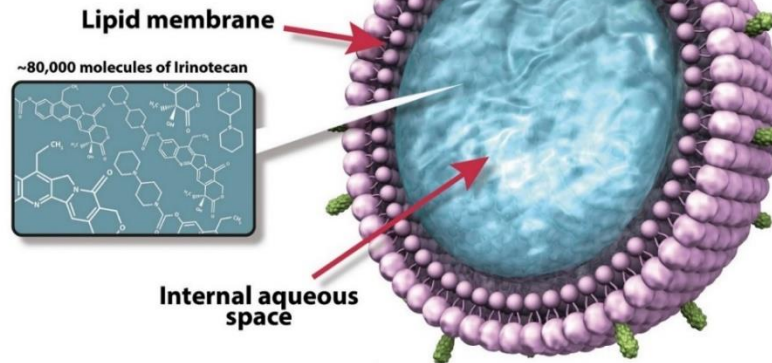
- nal-IRI je irinotekán zapuzdrený v dvojvrstvovej lipidovej vezikule alebo lipozóme

**Lipozóm** je vyrobený tak, aby

- **udržal liečivo v cirkulácii dlhšie** ako neopuzdrený irinotekán, vďaka tomu, že zabraňuje jeho predčasnému metabolizmu v pečeni\* na jeho aktívny metabolit (SN-38 = etyl-10-hydroxy-camptothecín),
- **aby preferenčne podporoval vychytávanie pomocou TAMs** (tumor-associated macrophages)
- zabezpečil tak **nižšiu systémovú expozíciu lieku**, a **vyššiu koncentráciu v cieľovom tkanive**
- a aby zabezpečil **vysokú *in vivo* stabilitu**

• **Pegylácia** lipozómu:

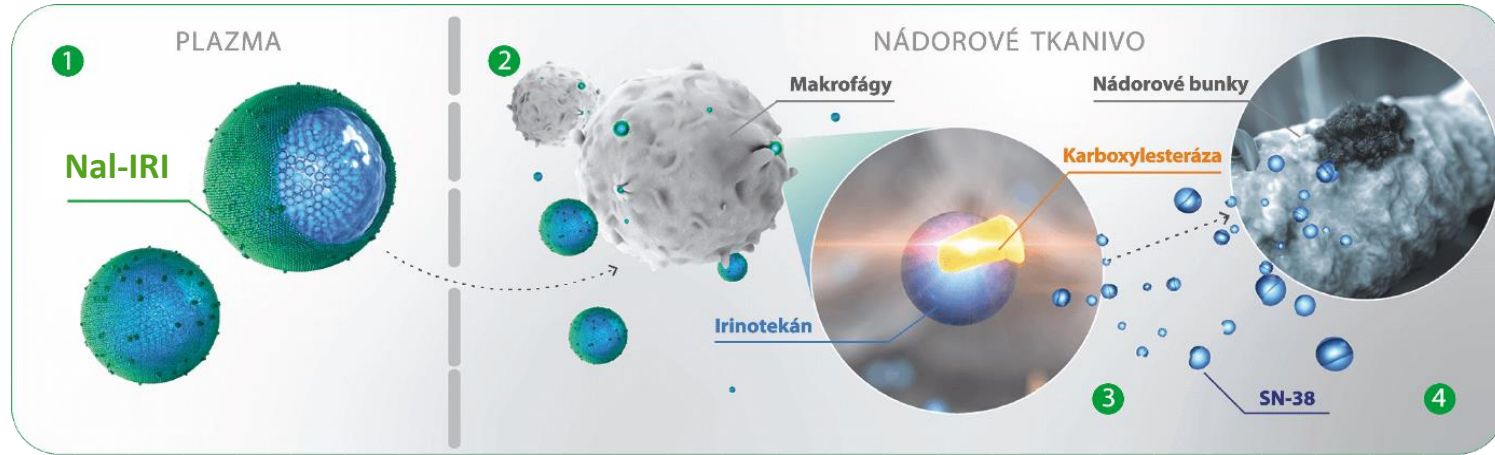
- stabilizuje nal-IRI
- predlžuje čas cirkulácie
- minimalizuje agregáciu lipozómov



\* 95% irinotekánu ostáva počas cirkulácie zapuzdrených v lipozóme



# na-IRI: MECHANIZMUS ÚČINKU<sup>1-5</sup>



1. Lipozóm cirkuluje dlhšie v krvnom obehú s obmedzenou distribúciou.

2. Lipozóm prednostne vstupuje do prostredia nádoru v dôsledku EPR\* efektu.

3. Po požití lipozómov nádorovými makrofágmi sa irinotekán pomocou karboxylesterázy mení na aktívny metabolit SN-38, ktorý má 1000-násobne vyššiu aktivitu oproti irinotekánu.

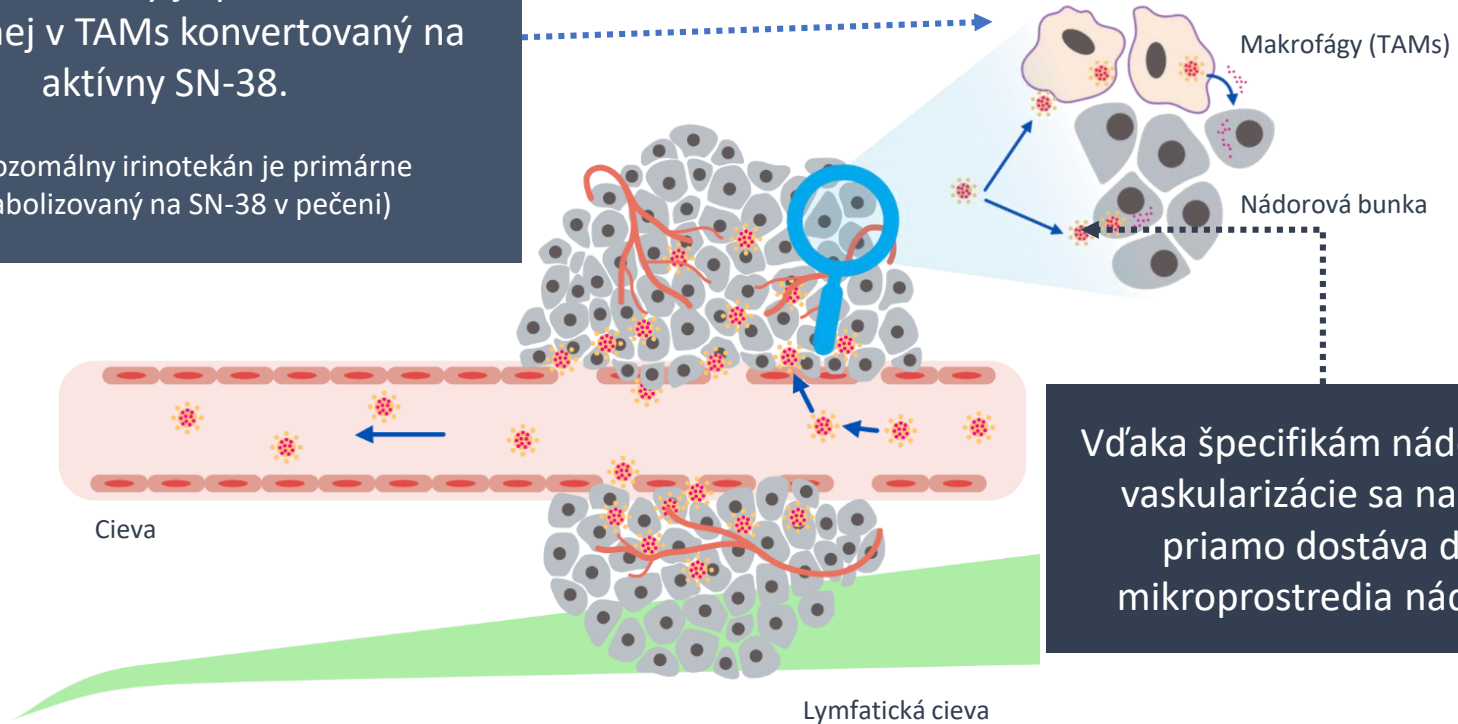
4. Predĺžená expozícia SN-38 v nádore vedie k ~ 3-násobne intenzívnejšej inhibícii nádorového rastu vs. nelipozomálny (konvenčný) irinotekán.

\*EPR efektívny polčas rozpadu

1. Kalra AV et al. Cancer Res. 2014;74:7003-7013. 2. Carnevale J, Ko Ah. Future Oncol. 2016;12:453-464. 3. Drummond DC et al. Cancer Res. 2006;66:3271-3277. 4. SPC Onivyde 8/2020. 5. Yang W et al. Biomater Sci. 2019;7:419-428.

V nádore je nal-IRI vychytávaný TAMs,  
následne sa z lipozómu uvoľní  
irinotekán, ktorý je pomocou CES  
prítomnej v TAMs konvertovaný na  
aktívny SN-38.

(nelipozomálny irinotekán je primárne  
metabolizovaný na SN-38 v pečeni)



Vďaka špecifikám nádorovej  
vaskularizácie sa nal-IRI  
priamo dostáva do  
mikroprostredia nádoru

*CES – karboxylesterázy; TAMs – tumor associated macrophages*

Adapted from Peer D, et al. Nat Nanotechnol 2007;2:751; Kalra AV, et al. Cancer Res 2014;74:7003; 1. Drummond DC, et al. Cancer Res 2006;66:3271

# VÝHODY PEGYLOVANEJ LIPOZOMÁLNEJ LIEKOVEJ FORMY IRINOTEKÁNU



PREDĹŽENÝ  
ČAS  
CIRKULÁCIE



AKUMULÁCIA  
PREFERENČNE V  
NÁDOROVOM  
TKANIVE

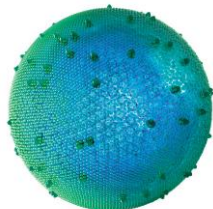


VYŠŠIA  
EXPOZÍCIA SN-38  
V NÁDORE



SIGNIFIKANTNÁ  
INHIBÍCIA RASTU  
TUMORU

nal-IRI



nal-IRI sa udržiava  
**3-krát dlhšie**  
v krvnom obehu  
než konvenčný irinotekán<sup>\*1,2</sup>  
 **$t_{1/2}$  efektívny polčas = 20,8  
hod<sup>1,2</sup>**

Podporené efektom  
zvýšenej permeability a  
efektom retencie  
(EPR efekt)<sup>\*\*3-5</sup>

**5-krát nižšia dávka**  
potrebná na dosiahnutie  
podobnej intratumorálnej  
expozície SN-38.  
Nádorová expozícia je predĺžená  
**až do 168 hod<sup>\*\*\*4</sup>**

**3-násobne**  
intenzívnejšia a trvalá  
inhibícia nádorového rastu  
**(~ 110%)<sup>\*\*\*4</sup>**

konvenčný  
irinotekán

$t_{1/2}$  efektívny polčas = 6,07 hod<sup>1,2</sup>

Transportované do a von z  
tkaniva s krátkym  
plazmatickým polčasom<sup>4</sup>

SN-38 expozícia <48 h<sup>4</sup>

Inhibícia rastu tumoru  
~40%<sup>4</sup>

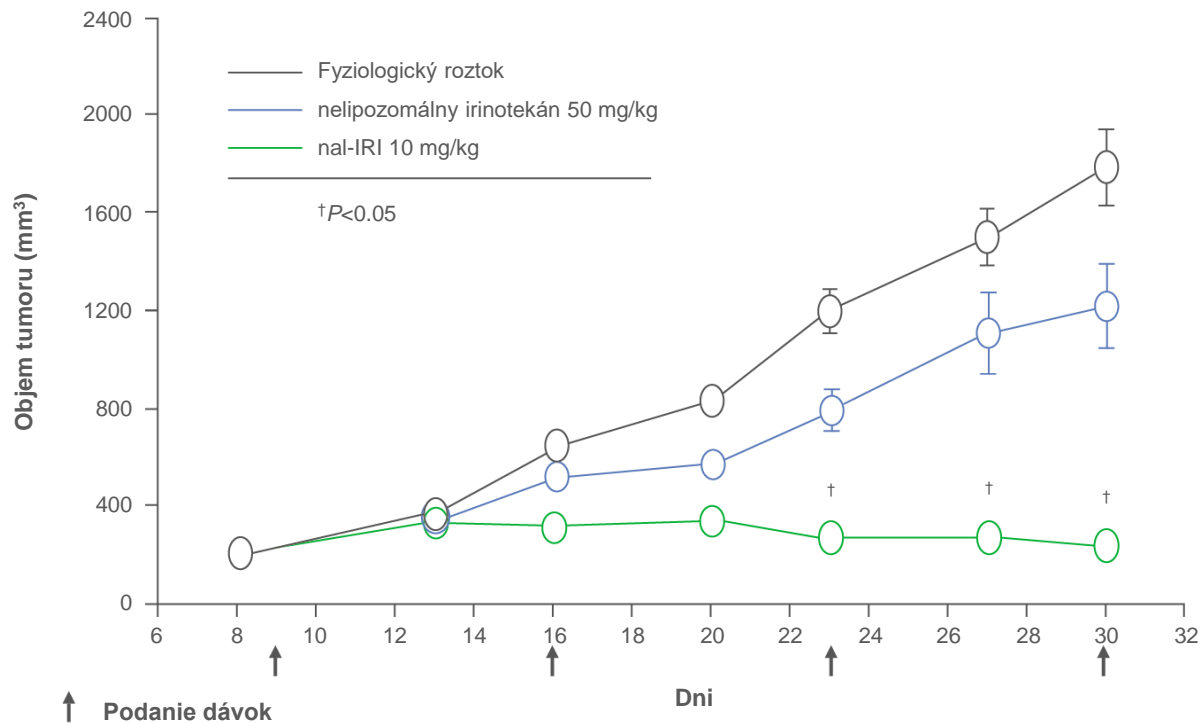
\* Meranie odráža plazmatický polčas celkového irinotekánu (2)

\*\* Tam, kde netesná vaskulatúra v nádore uľahčuje extravazáciu lipozomálnych nanočastíc a chybná lymfodrenáž pomáha zvyšovať retenciu v nádore.

\*\*\* Na základe predklinických štúdií.

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku ONIVYDE, 8/2020. 2. Lamb YN, Scott LJ. *Drugs*. 2017;77:785–792. 3. Drummond DC et al. *Cancer Res*. 2006;66:3271–3277. 4. Kalra AV et al. *Cancer Res*. 2014;74:7003–7013. 5. Carnevale J, Ko AH. *Future Oncol*. 2016;12:453–464.

## Stabilná a ~3 –krát silnejšia inhibícia rastu tumoru vďaka nal-IRI (~110%) v porovnaní s konvenčným irinotekánom (~40%)\*



Odpoveď tumoru pozorovaná v HT-29 xenografe

ANOVA, analýza rozptylu

\*odpoveď tumoru pozorovaná v HT-29 xenografe

1. Kalra AV et al. *Cancer Res.* 2014;74:7003–7013.

# nal-IRI vs konvenčný irinotekán

**Nal-IRI** (lipozomálny irinotekán) nie je ekvivalentný s nelipozomálnymi formuláciami irinotekánu a nemá sa s nimi zamieňať.

**Nal-IRI** je lipozomálna formulácia irinotekánu s inými farmakokinetickými vlastnosťami ako nelipozomálny irinotekán. Koncentrácia a sila dávky sú iné ako u nelipozomálnych irinotekánov.

**Nal-IRI** nie je ekvivalentný s inými nelipozomálnymi formuláciami irinotekánu a nemá sa s nimi zamieňať.

Lipozomálne puzdro irinotekánu predlžuje čas cirkulácie a obmedzuje distribúciu v porovnaní s nelipozomálnym irinotekánom.

Priame meranie lipozomálneho irinotekánu ukazuje, že 95 % irinotekánu ostáva počas cirkulácie zapuzdrených v lipozóme. Nelipozomálny irinotekán vykazuje veľký distribučný objem (138 l/m<sup>2</sup>). Distribučný objem **Nal-IRI** pri dávke 70 mg/m<sup>2</sup> bol 2,6 l/m<sup>2</sup>, čo naznačuje, že **Nal-IRI** sa prevažne zdržiava v priestore vaskulárnej tekutiny.

**Viazanie** **Nal-IRI** na proteíny v plazme je zanedbateľné (< 0,44 % celkového irinotekánu v **Nal-IRI**). **Väzba** nelipozomálneho irinotekánu na proteíny v plazme je stredná (30 % až 68 %) a SN-38 sa na proteíny v ľudskej plazme viaže veľmi pevne (približne 95 %).

# Profil nežiaducich účinkov na-IRI nie je totožný s profilom NÚ pri liečbe konvenčným irinotekánom

- Menežovateľný profil NÚ pri liečbe na-IRI
- Rady pre pacientov, ako zvládnuť hnačku, únavu, nechutenstvo, nevoľnosť a zvracanie



Denne pite veľa tekutín (8-12 šálok), najmä vody, čírych polievok, neperlivých nápojov, ...



Jedzte ľahké jedlá pre žalúdok, v malých porciách, radšej častejšie, napr. ryžu a cestoviny, zemiaky, pečivo, banány, ryby, kuracie alebo hovädzie mäso, ...



Vyhýbajte sa infekciám, umývajte si ruky často a poriadne. Udržujte sa mimoriadne čistí – ústna hygiena, katéter, ranky, ...



Vyvážte odpočinok a aktivitu, odpočívajte, zakomponujte ľahké cvičenie, prechádzky do relaxu



Pri hnačke užívajte liek, ktorý lekár odporučí (loperamid, ..) a pite dostatok vody, rehydratačných roztokov, polievky, aby ste ostali hydratovaní

Ďakujem za pozornosť

**Vývoj nových,  
dokonalejších liekových  
foriem**

- **zlepšuje celkovú terapiu pacienta,**
- **oddáľuje zvýšenie dávky,**
- **zníži nežiadúce účinky.**

