

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Nivolumab (Opdivo®) para el tratamiento en monoterapia del carcinoma no microcítico, no escamoso de pulmón avanzado que ha progresado a una primera línea de quimioterapia.

1. RESUMEN

El carcinoma de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer tanto en varones como en mujeres en los países industrializados. En España supone casi un 20% de las muertes por cáncer. De todos los subtipos tumorales, la mayor parte (en torno al 80%) se engloban en la categoría de carcinomas no microcíticos y de ellos más del 50% son tumores no escamosos. Independientemente del tipo tumoral, la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón se diagnostican con enfermedad avanzada y a pesar de los tratamientos disponibles su expectativa de vida es limitada.

Los tratamientos de primera línea consiguen respuestas objetivas o la estabilización de la enfermedad en dos tercios de los casos aunque inevitablemente se produce prácticamente siempre la progresión del tumor. En el momento de la progresión es habitual plantear un tratamiento de segunda línea en los pacientes que mantiene un estado general adecuado.

Actualmente Docetaxel es uno de los fármacos aprobados para su uso en segunda línea en estos pacientes puesto que demostró beneficio en supervivencia. Desde su aprobación, hace ya más de 15 años, los avances en esta situación clínica han sido limitados.

Nivolumab es el primero de un nuevo grupo de fármacos que actúan inhibiendo la vía PD-1/ PD-L1 y facilitando la acción de los linfocitos T activados frente a las células tumorales que ya ha demostrado actividad y ha sido aprobado en el melanoma avanzado.

Ya en el ensayo Fase I se encontraron datos de actividad en carcinomas no microcíticos de pulmón que se confirmaron en un ensayo Fase II, limitado específicamente a carcinomas escamosos. En ambos ensayos, así como en un tercero aleatorizado frente a Docetaxel también en carcinomas escamosos, el perfil de seguridad fue muy favorable, ya que este fármaco carece de los efectos secundarios de la quimioterapia convencional y sus efectos secundarios específicos son poco intensos y manejables.

Se ha comunicado también la actividad y la seguridad de Nivolumab en el subgrupo de carcinomas no escamosos en un nuevo ensayo aleatorizado frente a Docetaxel. En este

estudio se ha confirmado un mayor beneficio respecto de la quimioterapia convencional y un perfil de toxicidad también favorable que se analizan con detalle. Estos datos han conducidos a las agencias reguladoras (FDA y EMA) a aprobar su utilización en la indicación de carcinoma escamoso de pulmón tras la progresión a una primera línea de quimioterapia.

Aunque en este momento no se recomienda la selección de pacientes en base a un biomarcador (en concreto, la expresión de PD-L1 en las células tumorales) en este estudio se ha encontrado un mayor beneficio cuanto mayor era su expresión, por lo que es un aspecto a investigar todavía.

2. TÍTULO:

Nivolumab (Opdivo®) para el tratamiento en monoterapia del carcinoma no microcítico, no escamoso de pulmón avanzado que ha progresado a una primera línea de quimioterapia.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica. Mayo de 2016

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico
Nivolumab.

4.1.2. Nombre comercial
Opdivo®, Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey, EE UU.

4.1.3. Estructura química
Es un anticuerpo monoclonal cuya estructura química corresponde a una proteína que consta de cuatro cadenas polipeptídicas (dos pesadas y dos ligeras) y tiene un peso molecular de 146.221 Dalton. Se obtiene a partir de células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante: se injertó la secuencia de la región variable de inmunoglobulinas anti-PD-1 obtenidas de ratón en cadenas kappa y en la región constante de IgG4 humana.

Se presenta como un líquido incoloro o amarillo pálido, transparente u opalescente que puede contener algunas pocas partículas. La solución tiene, aproximadamente, un pH de 6,0 y una osmolaridad de 340 mOsm/Kg.

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Nivolumab en monoterapia para el tratamiento del carcinoma no microcítico, no escamoso de pulmón avanzado que ha progresado tras una primera línea de quimioterapia.

4.1.5. Laboratorio

Bristol-Myers-Squibb

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano (HuMAb) de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2.

Código ATC: L01XC17

4.1.7. Vía de administración

Intravenosa.

4.1.8. Tipo de dispensación

Hospitalaria.

4.1.9. Presentaciones y precios

Cada mL de concentrado contiene 10 mg de Nivolumab. Se presenta en viales para inyección de 4 mL (40 mg) y 10 mL (100 mg).

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de alta afinidad por PD-1. PD-1 es un receptor de membrana de la familia CD-28 que se expresa en los linfocitos T activados, en linfocitos B y en células mieloides. Sus ligandos son PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC) que se expresan en muchos tejidos bajo la acción de citoquinas. PD-L1 se expresa también en muchos cánceres humanos y se supone que es un factor importante para eludir la respuesta inmune. El papel de PD-L2 en los tumores está menos claro. La unión de PD-1 con uno de estos ligandos desencadena una señal inhibitoria en los linfocitos T que reduce la respuesta inmune.

El bloqueo de esta vía PD-1 con sus ligandos mediante Nivolumab restablece la capacidad inmunológica de los linfocitos T frente a las células tumorales y se ha demostrado en modelos animales una capacidad de erradicación de tumores y aumento de la supervivencia.

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

Ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico con fecha 19 de junio de 2015. Para esta indicación había sido aprobada previamente también por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU con fecha 22 de diciembre de 2014 y la agencia regulatoria en Japón en julio de 2014.

La FDA amplió la indicación para incluir el carcinoma de pulmón no microcítico escamoso avanzado o metastásico que había progresado tras una línea de quimioterapia con platino en junio de este año. La EMA emitió también una opinión positiva en esta segunda indicación el pasado 21 de mayo y aprobó su utilización el 27 de julio de 2015.

Con fecha 25 de febrero de 2016 la EMA emitió una opinión favorable acerca de la extensión de la indicación también a todos los carcinomas no microcíticos en progresión tras una primera línea de quimioterapia con cisplatino, para incluir también a los no-escamosos. La FDA por su parte había aprobado esta ampliación de la indicación ya el 9 de octubre de 2015.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración.

La dosis recomendada es de 3 mg/ Kg de peso cada 14 días mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente no tolere el tratamiento.

La preparación debe ser aséptica, en campana de flujo laminar con las precauciones habituales requeridas para la administración segura de agentes intravenosos.

Se debe administrar por vía intravenosa en un tiempo de 60 minutos por una vía exclusiva con un equipo de perfusión y un filtro estéril apirógeno y de baja unión a proteínas, de 0,2 a 1,2 μm de diámetro de poro.

No precisa premedicación.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

Se administra por vía intravenosa, por lo que su biodisponibilidad es del 100%.

4.2.4.2. Distribución

Se ha evaluado en 39 pacientes dentro del ensayo Fase I que incluyó varios tipos de tumores (CA209-003). Entre 0,1 y 10 mg/ Kg tiene una farmacocinética lineal con un incremento proporcional a la dosis en el pico

máximo (Cmax) y el área bajo la curva (AUC) del día 1 al día 14. La media de tiempo hasta Cmax fue de 1-4 horas.

La variabilidad entre sujetos es baja-moderada con una media geométrica del aclaramiento entre 0,13 y 0,19 mL/h/Kg, la media del volumen de distribución es de 83 a 113 mL/ Kg y su vida media entre 17 y 25 días.

En este rango de dosis, la distribución y eliminación parecen independientes de la misma.

4.2.4.3. Metabolismo

Nivolumab es una proteína humana que se presupone degradada por endocitosis en hepatocitos y células del sistema retículo-endotelial y transformada progresivamente en pequeños péptidos y aminoácidos. Es independiente de las enzimas del citocromo p450.

4.2.4.4. Eliminación

La vida media de eliminación en el rango de dosis descrito está entre 17 y 27,5 días tras una dosis única o tras dosis administradas cada dos semanas.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Existen datos de 3 ensayos en carcinomas escamosos (un ensayo Fase I con una cohorte de expansión en carcinomas no microcíticos de pulmón, seguido de una Fase II y un Fase III realizados específicamente sólo en pacientes con carcinomas escamosos. Este último lo comparó con un tratamiento de quimioterapia estándar de segunda línea. Se ha publicado un nuevo ensayo Fase III que ha incluido esta vez exclusivamente una población con carcinomas no microcíticos no escamosos.

Con los resultados de estos estudios cuenta ya con la aprobación de las agencias reguladoras en esta indicación.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Los resultados de los ensayos que incluyeron carcinomas escamosos se han revisado en el Informe correspondiente.

- El primer estudio fue un ensayo Fase I de escalada de dosis que no encontró toxicidad limitante de dosis hasta 10 mg/Kg. Como además se encontraron datos de eficacia se decidió realizar una ampliación (NCT 00730639) con una cohorte específica de pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón avanzado estratificados en función que fueran escamosos o no escamosos.

En este estudio se incluyeron 129 pacientes. De ellos, el 57% (74/129) eran no escamosos. La supervivencia global de la serie fue de 9,9 meses (con la dosis definitiva de 3 mg/Kg alcanzó 14,9 meses). La supervivencia a 1, 2 y 3 años fue de 56, 42 y 27% para dicha cohorte de 3 mg sin que hubiera diferencias significativas entre escamosos y no escamosos.

En este último grupo la tasa de respuestas fue del 17,6%, la supervivencia a 2 y 3 años del 23 y 16% respectivamente y los pacientes que no habían progresado al cabo de un año eran el 18%. La supervivencia hasta la progresión fue de 2,3 meses y los porcentajes de supervivencia sin recaída a 6, 12 y 24 meses fueron 33, 22 y 9% respectivamente. La tasa de respuestas global fue del 24% en carcinomas no escamosos en la cohorte de 3 mg (18% en conjunto) y algunos pacientes (5%) obtuvieron respuestas de patrón no convencional y un 10% adicionales estabilizaciones durante más de 24 semanas. La mitad de las respuestas aparecieron en las primeras 8 semanas y la duración mediana de las mismas fue de 17 meses. La mediana del tiempo hasta la progresión en los pacientes que respondieron fue de 20,6 meses. No se encontraron diferencias en función de la edad, sexo, estado general, número de tratamientos previos ni estado mutacional de EGFR o K-ras.

El objetivo primario de este estudio era la toxicidad. Aparecieron efectos adversos en el 71% de los pacientes con una mediana de la duración del tratamiento de 13,6 semanas. Los más frecuentes fueron astenia (24%), disminución del apetito (12%) y diarreas (10%). De ellos, el 41% se consideraron relacionados con el fármaco y los más frecuentes fueron cutáneos (16%), gastrointestinales (12%) y pulmonares (7%). El 14% de los efectos adversos fueron grado 3-4 y sucedieron por igual en todos los niveles de dosis y se trataron satisfactoriamente con la interrupción del fármaco, corticoides y, ocasionalmente, inmunosupresores. Cuatro pacientes presentaron neumonitis grado ≥ 3 y de ellos, 3 fallecieron.

- Con estos datos de actividad y seguridad se planteó un ensayo fase II para carcinomas de pulmón escamosos exclusivamente. El ensayo para carcinomas escamosos se denominó Checkmate063 (**NCT 01721759**). Los criterios de inclusión fueron semejantes al ensayo descrito y en los criterios de exclusión se incluyó la presencia de enfermedad intersticial pulmonar activa. Se eligió la dosis de Nivolumab de 3mg/Kg y se trataron 114 pacientes (≥ 3 líneas 65%). La mediana de dosis administradas fue 6. La tasa de respuestas fue del 14,5% y un 26% adicional obtuvieron estabilización. No se encontraron diferencias en el análisis por subgrupos. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 3,3 meses. La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 1,9 meses y la de la supervivencia global fue de 8,2 meses. De los pacientes en que se pudo analizar, 25 (33%) eran positivos para PD-L1 y hubo respuestas y estabilizaciones tanto en pacientes positivos como negativos. Los efectos adversos (74%) fueron graves en el 17% de los pacientes y fueron semejantes a los descritos en el ensayo previo. Se

produjeron 2 muertes tóxicas (neumonía e ictus isquémico) ambas en pacientes con progresión tumoral.

- El desarrollo del fármaco continuó con un ensayo Fase III aleatorizado (**NCT01642004**) frente a docetaxel (D) 75 mg/m² en pacientes también con carcinomas escamosos que habían recibido sólo una línea previa de tratamiento con platino (el resto de criterios de inclusión y exclusión eran semejantes a los de los ensayos previos). Se aleatorizaron 272 pacientes. El objetivo primario fue la supervivencia global. Entre los objetivos secundarios estaba la eficacia según la expresión de PD-L1. Se interrumpió en el momento de un análisis intermedio preestablecido al demostrar incremento de la supervivencia global con Nivolumab (N).

Las características de los pacientes eran semejantes a las del ensayo previo y ambos brazos estaban básicamente equilibrados. La mediana de dosis administradas fue de 8 (1-48) para N y 3 (1-29) para D.

La supervivencia global fue de 9,2 meses con N y 6,0 con D (HR 0,59, p< 0,001). La supervivencia a un año fue respectivamente de 42 y 24% y a 18 meses de 28 y 13%. En el análisis por subgrupos, prácticamente todos eran favorables a N. La tasa de respuestas confirmadas fue del 20% (N) y 9% (D) (p=0,008), con un tiempo hasta la respuesta de 2,2 y 2,1 meses respectivamente. El tiempo sin progresión fue de 3,5 (N) y 2,9 meses (D) respectivamente (HR 0,62, p<0,001) que se traducía en un porcentaje sin progresión a 18 meses de 17 (N) y 2,7% (D).

Se pudo determinar la expresión de PD-L1 en 225 pacientes (83%) y se encontraba equilibrada entre los dos brazos. Sin embargo no fue predictiva ni pronostica en ninguno de los 3 niveles de expresión analizados (1%, 5% y 10% de las células tumorales positivas). En todos estos subgrupos la eficacia fue similar y mejor con N que con D.

En este estudio se encontraron menos efectos secundarios con Nivolumab que con Docetaxel (58 y 86% respectivamente) y ninguna muerte relacionada con este fármaco. Los efectos adversos más frecuentes con Nivolumab fueron los esperables: astenia, elevación de la creatinina y disminución del apetito. Entre los potencialmente relacionados con el sistema inmune se encontraron: hipotiroidismo (4%), diarrea (8%), y rash (4%) y se resolvieron de forma rápida con el uso fundamentalmente de corticoides.

Nos centraremos ahora específicamente a los carcinomas no microcíticos y no escamosos que habían sido excluidos de estos dos últimos ensayos. En esta población se ha publicado un ensayo Fase III realizado exclusivamente en este subtipo histológico (**NCT01673867** o Checkmate 057) utilizando también Docetaxel como comparador.

Los criterios de inclusión eran idénticos al ensayo Fase III descrito en carcinomas escamosos: pacientes con estadio IIIb o IV (o en recaída tras un tratamiento radical con cirugía o radioterapia), con adecuado estado general (ECOG 0 o 1) y que hubieran recibido un esquema previo de QT con cisplatino, sin otras líneas posteriores (salvo en los casos de tumores EGFR o ALK positivos en que tenían que haber recibido una línea con inhibidor tirosina-quinasa); el tratamiento de mantenimiento con alguno de los fármacos aprobados (erlotinib, pemetrexed o bevacizumab) estaba permitido y fue un factor de estratificación. Además, las funciones hepática, renal y hematológica debían ser normales, podían existir metástasis en el Sistema Nervioso Central si se había administrado RT y clínicamente permanecían estables y era preciso que dispusieran de muestras de tejido disponibles para la realización de la expresión de PD-L1 mediante inmunohistoquímica (con niveles de expresión de $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ o $\geq 10\%$ en al menos 100 células). Los criterios de exclusión, también semejantes, se referían a la presencia de enfermedades autoinmunes, enfermedad pulmonar intersticial, inmunosupresión sistémica y el tratamiento previo con inmunorreguladores o Docetaxel.

Entre Noviembre de 2012 y Diciembre de 2013 se registraron 792 pacientes de los que 582 fueron aleatorizados (N 292, D 290). Las dosis de ambos fármacos (Nivolumab 3 mg/Kg cada 14 días y Docetaxel 75 mg/m² cada 21 días) fueron semejantes a las del ensayo CheckMate 017 en carcinomas escamosos. Se permitió mantener el tratamiento con Nivolumab tras progresión RECIST si se apreciaba beneficio clínico y no había aparecido excesiva toxicidad. Con este fármaco (a diferencia de Docetaxel) no se permitieron reducciones de dosis pero sí aplazamientos. El objetivo primario fue supervivencia global. Los objetivos secundarios fueron: tasa de respuestas, tiempo hasta progresión, eficacia en función de PDL1 y calidad de vida. Los datos publicados corresponden a un análisis intermedio, si bien todos los pacientes previstos habían sido ya incluidos. El seguimiento mínimo era de 13,2 meses.

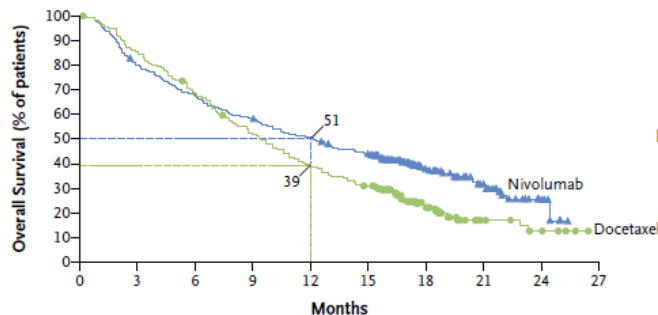
Los pacientes eran relativamente jóvenes (mediana de la edad 62 años), sólo un 7% tenían 75 años o más. Algo más de la mitad (55%) eran varones y la gran mayoría caucásicos (92%). El porcentaje de no fumadores era del 20%. Su estado general era bueno (31% ECOG 0, 69% ECOG 1). El 92% tenían un tumor en estadio IV. Alteraciones moleculares: mutación de EFGR presente en el 14%, de K-ras en el 11% y reagrupamiento de ALK en el 4%. El 88% había recibido un tratamiento previo (incluyendo un 40% con terapia de mantenimiento) y el 11% dos tratamientos. La mejor respuesta al tratamiento previo había sido progresión en el 39%, estabilización en el 34% y respuesta objetiva en el 24%.

Datos de los tratamientos administrados: La mediana de dosis administradas de N fue de 6 (1-52) y la de D 4 (1-23). Se retrasaron el 39% de los ciclos con N y el 37% con D. Un 26% más de ciclos con D precisaron reducciones de dosis. El 15% de los pacientes con N seguían en tratamiento al final del estudio (0% de los

pacientes con D). Tras la progresión, el 42% de los pacientes con N recibieron una línea adicional (el 23%, D) y a la inversa el 50% de los pacientes con D recibieron más tratamiento (sólo 2% un inmunorregulador).

Eficacia: La supervivencia global, objetivo primario del estudio fue favorable a Nivolumab: 12,2 meses frente a 9,4 con Docetaxel. La Hazard Ratio resultante fue de 0,73 (IC 95%: 0,59-0,89, $p=0,002$). Los porcentajes de supervivencia a un año fueron 51% (N) y 39% (D) (Gráfica 1). El análisis pre-especificado por subgrupos fue favorable a N en todos los casos excepto los que habían recibido dos tratamientos previos (HR: 1,34), los pacientes con EGFR mutado (1,18) y los no fumadores (1,02). Tampoco para los que tenían metástasis en el SNC (1,04). Con la prolongación del seguimiento estos datos se mantenían: 12,2 y 9,4 meses de supervivencia (HR 0,72, $p<0,001$) y la supervivencia a 18 meses era del 39% (N) y 23% D) respectivamente. La tasa de respuestas también fue superior con N (19 frente a 12%), con tiempos hasta la respuesta muy semejante (N 2,1 meses, D 2,6 meses). La duración de la respuesta fue sin embargo superior con N (17,2 meses frente a 5,6 meses). Curiosamente, la mediana del tiempo hasta la progresión fue sin embargo mayor con D (2,3 frente a 4,2 meses) pero la supervivencia sin progresión a un año era mejor con N (19% frente a 8%, $p=0,39$) (Gráfica 2). En esta variable el análisis por subgrupos mostró los mismos resultados que los descritos con la supervivencia global. En el grupo de N 71 pacientes (24%) continuaron el tratamiento tras progresión y en el 23% de ellos se demostró un beneficio no convencional.

A Overall Survival

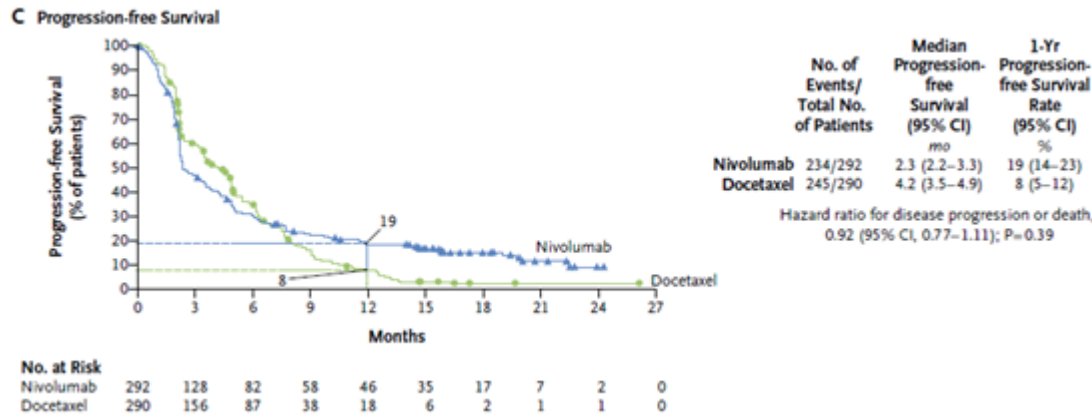


	No. of Deaths/ Total No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo	1-Yr Overall Survival Rate (95% CI) %
Nivolumab	190/292	12.2 (9.7–15.0)	51 (45–56)
Docetaxel	223/290	9.4 (8.1–10.7)	39 (33–45)

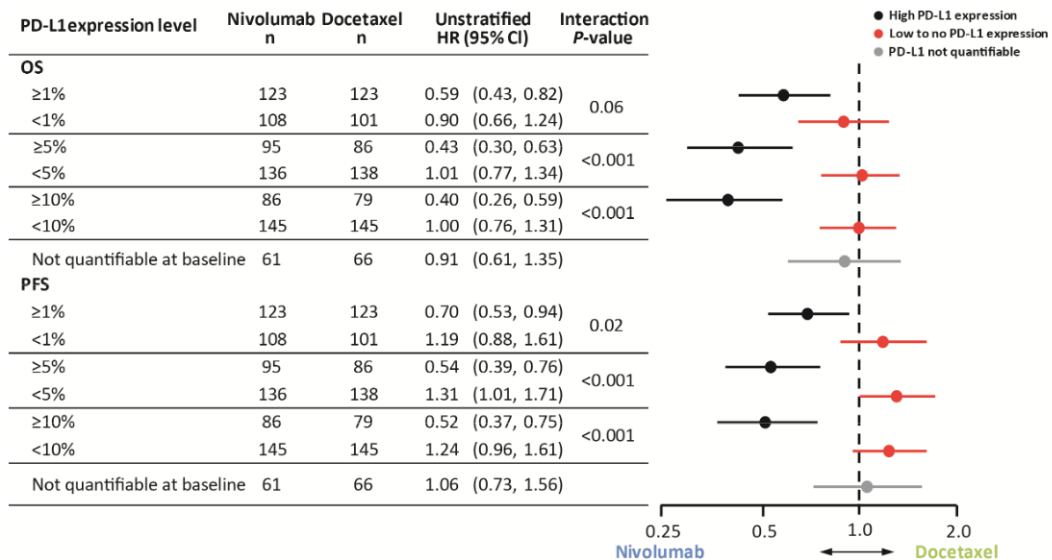
Hazard ratio for death, 0.73 (96% CI, 0.59–0.89)
P=0.002

No. at Risk

Nivolumab	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Docetaxel	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0



A diferencia de lo que sucedió en el ensayo en carcinomas escamosos, hay que destacar que en el presente estudio sí que existió una correlación en el beneficio obtenido con Nivolumab y la expresión inicial de PD-L1. Por lo que se refiere a la supervivencia global, la HR para los pacientes con expresión $\geq 1\%$ (123 pacientes, que suponían el 52,1%) fue de 0,59 ($p=0,06$), para los que tenían una expresión superior al 5% (el 40,2% de los pacientes) esta HR fue 0,43 ($p<0,001$) y cuando era mayor al 10% (36,4% de los pacientes) la HR fue de 0,40 ($p<0,001$). Estas diferencias se reprodujeron de igual modo en tiempo hasta la progresión y tasa de respuestas.



Los aspectos relativos a los efectos secundarios de estos tratamientos también son importantes. En este caso, los efectos secundarios fueron menores con N que con D (69 y 88% respectivamente). Lo mismo sucedió con los efectos adversos

grados 3-4: 10 y 54%. Los más relevantes con Nivolumab fueron fatiga (16%), náuseas (12%), disminución del apetito (10%) y astenia (10%). Con Docetaxel lo más relevante fue la neutropenia (31%), astenia (29%), náuseas (26%) y alopecia (25%). En un 7% de los pacientes con N y un 23% con D los efectos secundarios fueron considerados relacionados con el tratamiento. De estos, los más frecuentes con Nivolumab fueron rash cutáneo (9%), eritema (1%), diarrea (8%), hipotiroidismo (7%), aumento de transaminasas (3%), reacciones infusionales (3%) y neumonitis (1%). El tiempo hasta su aparición varió entre 0,9 y 31 semanas. De los efectos graves el 70% fueron tratados con inmunosupresores (generalmente corticoides) y la mayor parte se resolvieron. Estos efectos secundarios fueron semejantes en pacientes con ($\geq 1\%$) o sin expresión de PD-L1. Hubo una muerte tóxica en cada brazo (N: encefalitis, D: neutropenia febril).

Table 3. Treatment-Related Adverse Events Reported in at Least 10% of the Patients Treated with Nivolumab or Docetaxel.*

Event	Nivolumab (N=287)		Docetaxel (N=268)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients with an event (percent)</i>			
Any event	199 (69)	30 (10)	236 (88)	144 (54)
Fatigue	46 (16)	3 (1)	78 (29)	13 (5)
Nausea	34 (12)	2 (1)	70 (26)	2 (1)
Decreased appetite	30 (10)	0	42 (16)	3 (1)
Asthenia	29 (10)	1 (<1)	47 (18)	6 (2)
Diarrhea	22 (8)	2 (1)	62 (23)	3 (1)
Peripheral edema	8 (3)	0	28 (10)	1 (<1)
Myalgia	7 (2)	1 (<1)	30 (11)	0
Anemia	6 (2)	1 (<1)	53 (20)	7 (3)
Alopecia	1 (<1)	0	67 (25)	0
Neutropenia	1 (<1)	0	83 (31)	73 (27)
Febrile neutropenia	0	0	27 (10)	26 (10)
Leukopenia	0	0	27 (10)	22 (8)

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

Los resultados de este estudio muestran datos que son consistentes tanto con el ensayo fase II descrito (recordemos que incluyó también pacientes con tumores no escamosos) como con el ensayo Fase III en carcinomas escamosos. A modo de recordatorio, cabe mencionar que los datos de eficacia de Docetaxel han sido los esperables y que el beneficio mostrado por Nivolumab no ha sido debido a que los resultados de aquel fueran inferiores a lo publicado. Tampoco ha influido que 22 pacientes del grupo de Docetaxel no llegaran a recibir tratamiento, aspecto que se analizó específicamente.

En este estudio se vuelve a confirmar la eficacia de Nivolumab si bien, de nuevo, se confirma una ausencia de mejoría del tiempo hasta la progresión: la mitad de los pacientes progresan antes de los 3 meses de tratamiento y durante este periodo las curvas de Kaplan-Meier de Nivolumab y Docetaxel apenas se distinguen. Sin embargo, el mayor valor de Nivolumab se concentra en la cola de la curva, en el porcentaje de pacientes que no progresan a largo plazo: en este ensayo casi un 20% de los pacientes no habían progresado al cabo de un año (lo que más que duplica el porcentaje de Docetaxel) y la supervivencia a 18 meses es del 39%. Estas tendencias son semejantes a las de los ensayos previos ya conocidos (en concreto en el Fase III de carcinomas escamosos) y reflejan que el beneficio del fármaco no es homogéneo en toda la población.

En este estudio llama la atención que, a diferencia de lo que sucedió en los de carcinomas escamosos, la expresión de PD-L1 sí que ha mostrado relación con el beneficio clínico. A mayor expresión (mayor porcentaje de células con expresión por inmunohistoquímica de PD-L1) mayor ha sido el beneficio en supervivencia (y en el resto de parámetros secundarios de eficacia) lo que se traduce en descensos progresivos de la Hazard Ratio hasta alcanzar el valor, muy interesante, de 0,40 en los pacientes con una expresión del marcador en $\geq 10\%$ de las células tumorales. Por el contrario, en los pacientes sin expresión de PD-L1 las curvas de supervivencia son semejantes a las de Docetaxel y el tiempo hasta la progresión es incluso favorable a este quimioterápico (HR 1,124 para los casos con expresión inferior al 10%). No obstante, la aprobación del fármaco ha sido independiente del nivel de expresión de PD-L1.

Hay que recordar también que la eficacia en términos de respuesta se ha recogido mediante criterios RECIST que no son óptimos al analizar tratamientos inmunológicos y, de hecho, en este ensayo se han encontrado pacientes con beneficio clínico tras continuar con Nivolumab pese a una progresión radiológica estricta. La duración de la respuesta también ha sido significativamente mayor en el brazo de Nivolumab (17,2 frente a 5,6 meses).

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No existen revisiones sistemáticas, la evidencia existente se ha recogido en esta revisión.

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

Ha sido incluido en las recomendaciones de la NCCN (versión 4, 2016) con categoría 1 (alto nivel de evidencia, consenso uniforme) en la indicación revisada: carcinoma no escamoso de pulmón en progresión tras una línea de quimioterapia basada en platino. De hecho, la utilización de inhibidores inmunológicos es la primera opción recomendada como segunda línea en estos pacientes.

Existe constancia en internet de que NICE está revisando esta indicación y prevé su publicación para Septiembre de 2016. En Diciembre pasado publicó una

recomendación, aún provisional, respecto del tratamiento de segunda línea de carcinoma escamoso. En esa indicación NICE no recomienda la autorización de Nivolumab, a pesar del claro beneficio clínico porque con los precios vigentes en el Reino Unido (£439 cada vial de 40 mg) no lo considera coste-efectivo ya que estima que el índice de coste-efectividad incremental es de £85.950 por año de vida ganado ajustado por calidad.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación.

Los datos de eficacia de Nivolumab en carcinoma de pulmón no microcítico no escamoso se recogen en la siguiente Tabla, junto con los de otros tratamientos en esta indicación. Docetaxel es uno de los tratamientos con datos de beneficio obtenidos a partir de ensayos aleatorizados frente a tratamiento de soporte y también frente a otros citostáticos. El otro fármaco aprobado, Pemetrexed, lo fue en base a una menor incidencia de efectos secundarios, no a mayor eficacia que Docetaxel. El beneficio de Erlotinib, que también tiene aprobada esta indicación en base a un ensayo aleatorizado, es muy controvertido puesto que posiblemente la ventaja respecto de Docetaxel se consigue a partir de pacientes con mutaciones de EGFR no diagnosticadas. Los tratamientos más modernos en esta indicación son antiangiogénicos (Ramucirumab, Nintedanib) administrados junto con Docetaxel y por último otros fármacos que bloquean también la vía PD1-PDL1 pero todavía no aprobados.

Ramucirumab y Nintedanib tienen aprobada esta indicación puesto que consiguen mejorar los resultados de Docetaxel en monoterapia, pero a costa de algunos efectos secundarios propios que se añaden a los que ya produce el citostático solo.

Autor	Inhibidores PD1-PDL1				Otros tratamientos				
	Nivolmab	Pembro	Atezo	Pem	Erl	TXT 75mg/m ²	TXT+Ram	TXT+Nint	
	Borghaei NELM15	Brahmer NEJM15	Garon NEJM15	Fehrenbacher L16	Hanna JCO04	Garassino LO13	Shepherd JCO 00	Garon Lancet 14	Reck LO14
N	287	272	394	144	283	112	104	628	655
H	NoSq	Sq	NSC	NSC	NoSq	EGFRwt	NSC	NoSq	Ad
PS2 (%)	0	0	0	0	11	8	25	0	0
>1L (%)	No	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No
RO (%)	19	20	18,0	15	9	3	7,1	21,9	4,7
SD (%)	-	29	21,8	-	45,8	23	47,3	44,1	57,5
PFS (m)	2,3	3,5	3,7	2,7	3,4	2,4	2,4	4,5	3,4
DoR (m)	17,2	NA	12,5	14,3	4,6	-	6,0	-	-
OS(m)	12,2	9,2	9,3	12,6	8,3	5,4	7,5	11,1	12,6
Sup 1-a (%)	51	42	-	47,9	29,7	31,8	37	-	52,7
Sup 18 m(%)	39	28	-	-	-	-	-	-	-
Sup 2-a (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	25,7

Atezo: Atezolizumab; Pembro: Pembrolizumab; Pem: Pemetrexed; Erl: erlotinib; TXT: Docetaxel; Ram: Ramucirumab; Nint: Nintedanib

N: número de pacientes en el brazo del fármaco

H: Histología (NoSq: no escamosos; SQ: escamosos; NSCLC, no microcíticos; EGFRwt: sin mutación EGFR; AD: adenocarcinoma)

RO: Respuesta objetiva. SD: Estabilización de enfermedad

PFS: Tiempo hasta la progresión. DoR: Duración de la respuesta

OS: Supervivencia Global. Sup 1-a, 2-a: supervivencia a uno y dos años

NA: No alcanzada

Todos Fase III, excepto Atezo y Pembro.

Lo más destacable de Nivolumab en relación con otros tratamientos en esta indicación es el porcentaje de pacientes en los que la supervivencia es muy prolongada y que nunca se había encontrado. Respecto de Docetaxel, la HR es muy significativamente favorable para Nivolumab y se encuentran dentro de los valores que ASCO considera recomendables para aceptar un nuevo fármaco para una indicación en carcinoma de pulmón.

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Nivolumab ha sido aprobado por la FDA y tiene una opinión favorable de la EMA para el tratamiento de segunda línea del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado independientemente del subtipo histológico (escamoso o no escamoso).

4.5.2. Categorización

Tratamiento de segunda línea en carcinoma de pulmón avanzado o recurrente tras una primera línea con platino.

4.5.3. Innovación

Nivolumab es el primer fármaco de un nuevo grupo terapéutico (inhibidores de las vías de control de los linfocitos a través de PD-1 y PD-L1) que nuestra eficacia en carcinoma no microcítico de pulmón avanzado, también en los carcinomas no escamosos, en un ensayo fase III aleatorizado frente a uno de los tratamientos estándar en esta situación clínica.

Existen datos de que la combinación de estos fármacos con quimioterapia puede conseguir mejorar los resultados de esta, tanto en segunda como en la primera línea de tratamiento. Los ensayos que intentan comprobar esta hipótesis se encuentran en marcha en el momento actual.

4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Desde el punto de vista teórico, la expresión de PD-L1 en las células tumorales puede ser un biomarcador que prediga el beneficio de los inhibidores de la vía PD-1/ PD-L1 y en concreto de Nivolumab. Sin embargo existen aspectos que pueden limitar su utilidad: es un marcador inducible, puede ser expresado además de por las células del tumor por los linfocitos u otras células del estroma tumoral y no se sabe si su comportamiento es diferente en el tumor primario y las metástasis. Otra limitación técnica es el hecho de haber utilizado material archivado, antiguo, muchas veces del tumor primario. No obstante, esta situación refleja la realidad de la práctica clínica y la dificultad de repetir biopsias en pacientes con cáncer de pulmón.

En este ensayo se utilizó el anticuerpo clon 28-8 de DAKO™ que fue positivo ($\geq 1\%$) en más del 50% de los casos y, a diferencia de lo sucedido en los carcinomas escamosos, ha mostrado una relación clara con la eficacia objetiva. En este momento la aprobación por la FDA es independiente del nivel de expresión de PD-L1 por las células tumorales de igual modo que la opinión favorable de la EMA.

Por tanto, en este momento no se puede recomendar la realización de esta determinación a la hora de seleccionar Nivolumab si bien esto supone una limitación para optimizar la selección de pacientes tanto desde el punto de vista clínico (pacientes que vayan a obtener más beneficio) como desde el punto de vista coste-económico (evitar tratar aquellos pacientes que no se van a beneficiar).

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

Los pacientes candidatos a tratamiento dentro de esta indicación serían los pacientes que tras haber progresado a una primera línea de quimioterapia convencional hubieran progresado y mantuvieron un adecuado estado general. Sabemos que más del 50% de los carcinomas no microcíticos son carcinomas no-escamosos y se puede estimar que probablemente algo menos de la mitad son candidatos a recibir tratamiento de segunda línea.

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

Este tratamiento ofrece una posibilidad de control de la enfermedad superior al comparador (Docetaxel) con un perfil de tolerabilidad y toxicidad muy favorable. Los efectos secundarios graves son poco frecuentes y pueden ser controlados con las recomendaciones de la ficha técnica.

Además, se confirma la existencia de un subgrupo de pacientes con supervivencias muy prolongadas en este contexto y que hasta ahora no existían con los fármacos disponibles.

4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

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

Se han descrito los efectos secundarios más importantes que aparecen. Lo más destacable es que no han aparecido efectos secundarios nuevos, diferentes a los ya conocidos en ensayos previos y que tampoco ha aumentado el porcentaje en que estos efectos son graves.

Estas toxicidades se corrigen y controlan con facilidad si se instaura precozmente un tratamiento con corticoides. En muy raras ocasiones ha sido necesario recurrir

al uso de otros inmunosupresores. A resaltar que la neumonitis, un efecto secundario particularmente preocupante en pacientes con cáncer de pulmón, no ha producido tampoco complicaciones graves como las que aparecieron en el Fase I inicial, de nuevo por la utilización precoz del tratamiento corticoideo.

4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos.

Los efectos secundarios debidos a Docetaxel de nuevo, como en ensayos anteriores, fueron mayores que los derivados de Nivolumab. Además de los problemas causados a los enfermos, este mayor porcentaje de efectos secundarios, muy notablemente hematológicos, se traduce en un incremento del consumo de recursos tanto farmacológicos como hospitalarios.

4.6.3. Poblaciones especiales

Las poblaciones especiales que habría que considerar son los pacientes excluidos de estos estudios, semejantes a las de los estudios previos: pacientes con enfermedades autoinmunes, hepatitis B o C, VIH o con tratamientos inmunosupresores que no son candidatos al tratamiento con Nivolumab (ni con otros inhibidores de esta vía). Aunque pacientes con estas características aparecen ocasionalmente en la clínica, la mayor limitación en este contexto probablemente sea la de los pacientes con insuficiencia respiratoria que no puedan prescindir del consumo de corticoides, especialmente si esta es debida al tumor y no a una enfermedad pulmonar crónica.

Un caso aparte son los pacientes con metástasis cerebrales. En este estudio se los pacientes con metástasis cerebrales controladas han sido muy pocos (7%) y no se puede analizar de forma específica su eficacia.

La población mayor de 75 años también ha de ser considerada con precaución. Aunque "a priori" no haya que considerarlos de forma diferente sólo por el criterio de la edad, dado el escaso número de pacientes incluidos no se puede establecer con seguridad ni la eficacia ni la toxicidad de Nivolumab en esta población.

Por último, es necesario considerar particularmente los pacientes con mutaciones de EGFR o ALK. En conjunto, constituyen grupo significativo de pacientes dentro de los carcinomas no escamosos y que se tratan de forma diferente y específica puesto que los inhibidores de tirosín-quinasa correspondientes son el mejor tratamiento de primera línea disponible. Existen algunos datos de investigación preclínica que sugieren que el beneficio de Nivolumab podría ser inferior debido a la menor carga mutacional de estos tumores. En este ensayo parecer confirmarse este hecho ya que los pacientes con mutaciones de EGFR no se beneficiaron del tratamiento con Nivolumab. Aun teniendo en cuenta las limitaciones de su número, también reducido, probablemente no sean candidatos a recibir este tratamiento.

5. CONCLUSIONES

Se han presentado los resultados de Nivolumab en el ensayo Fase III de pacientes con carcinomas no microcíticos de pulmón no escamosos. Este ensayo muestra una efectividad y un perfil de seguridad semejante a los publicados en carcinomas escamosos y que es superior al proporcionado por Docetaxel como tratamiento estándar con una significativa reducción del riesgo de muerte a lo largo del periodo del estudio (27%).

Estos resultados han conducido a la aprobación por parte de las agencias reguladoras (FDA y EMA) de Nivolumab en esta indicación y ya algunas guías de práctica clínica lo incluyen entre sus recomendaciones. Es significativo que en este subgrupo histológico la expresión de PD-L1 en las células tumorales sí que ha mostrado importancia pronóstica y será necesario evaluar más específicamente este aspecto en el futuro para seleccionar los pacientes candidatos a recibir tratamiento con Nivolumab.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de Nivolumab en los carcinomas no microcíticos y no escamosos de pulmón localmente avanzado, metastásico o recurrente tras el fallo de una primera línea de quimioterapia convencional basada en platino, como ya lo hizo con la indicación en los carcinomas escamosos.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.
- Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol.* 2015;11(9):1307-26.
- Davis KL, Goyal RK, Able SL, Brown J, Li L, Kaye JA. Real-world treatment patterns and costs in a US Medicare population with metastatic squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;87(2):176-85.
- FDA approves Opdivo for advanced melanoma [Internet]. [Acceso 12 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427716.htm>
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung

cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 9 de marzo de 2016;

- Garassino MC, Martelli O, Brogginini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):981-8.

- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28.

. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-73.

- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1589-97.

- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte, año 2013 [Internet] [Acceso 26 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np963.pdf>

- Nivolumab, Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Internet]. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003985/WC500202375.pdf [acceso 25 de abril de 2016]

- Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509-20.

- Prescribing information for Opdivo® [Internet]. [Acceso 25 de abril de 2016]. Recuperado a partir de: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf

- Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):143-55.

- Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):257-65.

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.

- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54.

- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1020-30.

- Wang C, Thudium KB, Han M, Wang X-T, Huang H, Feingersh D, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(9):846-56.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno