

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

NIVOLUMAB EN CÁNCER EPIDERMOIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE Y/O METASTÁSICO TRAS PROGRESIÓN A PLATINOS

1. RESUMEN

- El cáncer de cabeza y cuello supone un 5% del diagnóstico global de cáncer.
- Es una patología heterogénea que agrupa a los cánceres de cavidad nasal, senos paranasales, oído, glándulas salivares, cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe. La histología epidermoide es la más frecuente (90% de los casos) y sus localizaciones más frecuentes son cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe.
- El pronóstico de los pacientes varía dependiendo del estadio del tumor en el momento del diagnóstico. La supervivencia relativa a 5 años de los pacientes con tumores localizados (estadio I-II) se sitúa en torno al 76-83%, al 45-63% en los pacientes con tumores locorregionales avanzados (III, IVA y IVB) y alrededor del 35-38% en el caso de los tumores en estadio metastásico (IVC).
- La mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios localmente avanzados. A pesar de los avances en el tratamiento radical, se estima que, entre el 30 y el 50% de estos sujetos presentarán persistencia o recidiva. El diagnóstico con afectación metastásica de inicio (estadio IVC) es menos frecuente suponiendo entre un 13-22% de los casos¹.
- La supervivencia global esperada en pacientes con cáncer epidermoide recurrente o metastásico de cabeza y cuello se encuentra entorno a los 6-12 meses². La suma de cetuximab a la quimioterapia (cisplatino o carboplatino en combinación con 5-fluoruracilo) en primera línea es el estándar de tratamiento (para sujetos con buen estado general) ya que es el único esquema que ha demostrado aumentar significativamente la supervivencia global frente al tratamiento con quimioterapia sola³.
- El pronóstico de los pacientes que progresan a quimioterapia basada en platino es extremadamente pobre, con una mediana de supervivencia global estimada en menos de 6 meses. En este contexto no existe ningún estándar de tratamiento. Además, este tumor reduce significativamente la calidad de vida, tanto por la localización de la propia enfermedad (que puede afectar al habla, aspecto físico, ingesta y respiración) como por la toxicidad y secuelas de los tratamientos empleados: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, y, sobretudo, la combinación de todos ellos. Por todo ello, es muy importante la disponibilidad de nuevos tratamientos eficaces en el control de la enfermedad pero que no afecten negativamente a la calidad de vida de los pacientes.

- En este contexto se han publicado los resultados de un ensayo fase III randomizado (CheckMate 141) que pone de manifiesto por primera vez cómo la inhibición del receptor de muerte programada (“Programmed Death-1” [PD-1]) mediante la administración quincenal del anticuerpo monoclonal Nivolumab [Opdivo®] impacta positivamente en la supervivencia global del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello cuando se compara con otros tratamientos a elección del investigador en el contexto de sujetos que han progresado a tratamiento con platinos⁴. Las guías internacionales lo posicionan como recomendación categoría 1 en este contexto de pacientes.

**2. TÍTULO:
NIVOLUMAB EN CÁNCER EPIDERMOIDE DE CABEZA Y CUELLO
RECURRENTE Y/O METASTÁSICO TRAS PROGRESIÓN A PLATINOS**

**3. FECHA DE EVALUACIÓN:
JULIO 2017**

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico
Nivolumab

4.1.2. Nombre comercial
Opdivo®

4.1.3. Estructura química
(Nivolumab) es un anticuerpo inmunoglobulina G4 (IgG4) monoclonal totalmente humano (HuMAb) desarrollado por tecnología del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante. El nivolumab se expresa en células de ovario de hámster chino (CHO) y se produce utilizando tecnologías estándar de cultivo de células de mamíferos y purificación cromatográfica. El nivolumab tiene una masa molecular calculada de 146.221 Da. La solución tiene, aproximadamente, un pH de 6,0 y una osmolaridad de 340 mOsm/Kg⁵.

4.1.4. Indicación clínica evaluada
Tratamiento de pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello recurrente o metastásico que hayan progresado a quimioterapia con platino.

4.1.5. Laboratorio
Bristol-Myers Squibb.

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.
Código ATC: L01XC17.

4.1.7. Vía de administración
Administración vía intravenosa.

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)
Dispensación hospitalaria.

4.1.9. Presentaciones

Está disponible en envases que contienen 1 vial de 4 ml ó 1 vial de 10 ml. Cada ml de concentrado contiene 10 mg de nivolumab concentrado para solución para perfusión:

- Un vial de 4 ml contiene 40 mg de nivolumab.
- Un vial de 10 ml contiene 100 mg de nivolumab

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

NIVOLUMAB es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) en las células T y bloquea su interacción con sus ligandos: PD-L1 y PD-L2, restaurando la inmunidad antitumoral^{6,7}.

La unión de PD-L1 y PD-L2, al receptor PD-1 presente en las células T, inhibe la proliferación de células T y su producción de citoquinas, disminuyendo la acción de estas células. El aumento de expresión de los ligandos de PD-1 se produce en algunos tumores y puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los linfocitos T en estos tumores, incluidos diversos tipos de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello⁸.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación^{9,10}.

Indicación	Fecha aprobación FDA
Tratamiento de melanoma irresecable o metastásico en pacientes que hayan progresado con un anti-CTLA-4 o con un inhibidor de BRAF en pacientes BRAF positivos	Diciembre de 2014
Tratamiento de CPNM metastásico en pacientes que hayan progresado a quimioterapia basada en platino	Marzo de 2015
En combinación con ipilimumab para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico de 1ª línea en pacientes BRAF negativos	Septiembre de 2015
En monoterapia en CCR en 2ª línea de tratamiento	Noviembre de 2015
En monoterapia y en combinación con ipilimumab en el tratamiento de 1ª línea del melanoma avanzado, independientemente del estado mutacional de BRAF	Enero de 2016
Tratamiento CPNM de histología no-escamosa locorregional avanzado o metastásico después de quimioterapia previa	Abril de 2016
Tratamiento del linfoma Hodgkin clásico que ha recidivado o progresado tras trasplante de células madre hematopoyéticas y brentuximab vedotina post-trasplante	Mayo de 2016
Tratamiento de pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello recurrente o metastásico con progresión de la enfermedad durante o después de terapia basada en platino	Noviembre de 2016
Tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado o	Febrero de

metastásico tras fracaso de quimioterapia basada en platinos.	2017
---	------

Abreviaturas: BRAF, gen que codifica por la proteína humana B-Raf; CCR, cáncer de células renales; CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; CTLA-4, antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico. FDA, Food and Drug Administration.

Indicación	Fecha aprobación EMA
En monoterapia en el tratamiento de melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en primera y posteriores líneas de tratamiento independientemente del estado mutacional de BRAF	Junio de 2015
En monoterapia en el tratamiento de CPNM avanzado de células escamosas en pacientes previamente tratados	Julio de 2015
En monoterapia en el tratamiento del CPNM avanzado de células no-escamosas en pacientes previamente tratados	Abril de 2016
En monoterapia en el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo, en adultos	Abril de 2016
En combinación con ipilimumab en el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico), en adultos	Mayo de 2016
En monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico recidivante o refractario tras trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas y tratamiento con brentuximab vedotina.	Octubre de 2016
En monoterapia para el tratamiento del cáncer epidermoide de cabeza y cuello en adultos con progresión de la enfermedad durante o después de recibir quimioterapia basada en platinos.	Marzo de 2017 (Opinión positiva CHMP)

Abreviaturas: BRAF, gen que codifica por la proteína humana B-Raf; CCR, cáncer de células renales; CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; CTLA-4, antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico. FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency; CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración⁵

La dosis recomendada de OPDIVO es **3 mg/kg** de nivolumab administrado por vía intravenosa durante 60 minutos **cada 2 semanas**. El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento.

Se presenta como un líquido incoloro o amarillo pálido, transparente u opalescente que puede contener algunas pocas partículas.

La perfusión se debe administrar a través de un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, con un tamaño de poro de 0,2-1,2 µm.

La dosis total necesaria de OPDIVO se puede perfundir directamente como una solución de 10 mg/ml o se puede diluir hasta una concentración tan baja como 1 mg/ml con una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).

No precisa premedicación.

Nivolumab no se debe administrar como inyección en bolo intravenoso. La perfusión de Nivolumab no se debe administrar simultáneamente a través de la misma vía intravenosa con otros medicamentos. Tras la administración de la dosis,

de nivolumab purgar la vía con una solución de cloruro sódico para preparaciones inyectables a una concentración de 9 mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa para preparaciones inyectables a una concentración de 50 mg/ml (5%).

El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento. No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

4.2.4. Farmacocinética⁵

La farmacocinética (FC) de nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/kg. Las medias geométricas del aclaramiento (CL), la semivida terminal de nivolumab y la exposición media en el estado estable a 3mg/kg cada 2 semanas fueron 9,5 ml/h y 26,7 días, y 75,3 µg/ml respectivamente, de acuerdo con un análisis FC poblacional.

El CL de nivolumab se vio incrementado con el aumento del peso corporal. La dosificación normalizada en función del peso corporal generó una concentración mínima aproximadamente uniforme en el estado estacionario a lo largo de un amplio rango de pesos (34-162 kg).

No se ha caracterizado la ruta metabólica de nivolumab. Nivolumab se espera que se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que las inmunoglobulinas G (IgG) endógenas.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano, y por tanto no se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de medicamentos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de nivolumab.

En los múltiples estudios llevados a cabo la inmunogenicidad de Nivolumab no se ha considerado clínicamente relevante en base a los bajos títulos de anticuerpos anti fármaco detectados en suero de los pacientes y la escasa repercusión en el aclaramiento del fármaco.

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

El ensayo CheckMate 141⁴, ClinicalTrials.gov number NCT02105636 estudió el efecto del tratamiento con nivolumab en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe) recurrente o metastásico tras progresión a quimioterapia con platinos frente a tratamientos convencionales.

El 10 de noviembre de 2016, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó nivolumab (OPDIVO Inyección, Bristol-Myers Squibb Company) para el tratamiento de pacientes con carcinoma epidermoide

recurrente o metastásico de cabeza y cuello con progresión de la enfermedad después de una terapia basada en platino.

El 23 de marzo de 2017, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) emitió una opinión positiva sobre la autorización de nivolumab en monoterapia para “el tratamiento del cáncer epidermoide de cabeza y cuello en adultos con progresión de la enfermedad durante o después de recibir quimioterapia basada en platinos”, estando pendiente que la Comisión Europea apruebe el uso de nivolumab para esta indicación.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio⁴:

Resumen del ensayo: Nivolumab en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recurrente/metastásico tras progresión a platinos.

Tipo de ensayo clínico: FASE 3

Nº de pacientes: 361

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control. Nivolumab versus docetaxel ó metotrexate ó cetuximab.
Duración del tratamiento: Hasta progresión o toxicidad inaceptable.

- Objetivos:

- objetivo principal: Supervivencia global (tiempo desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa)
- objetivos secundarios: Supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas objetivas
- objetivos terciarios: Tiempo a la respuesta, Mediciones de calidad de vida y Asociación entre nivel de PD-L1 y estatus de HPV y supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas objetivas.

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Inclusión:

- Diagnóstico confirmado histológicamente de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recurrente o metastásico no candidato a tratamiento curativo quirúrgico o con radioterapia.
- Localizado en cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe. En caso de tumor de orofaringe debía conocerse si tenía o no presencia del Virus del Papiloma Humano (HPV).
- Tumor en progresión o recidiva durante o tras tratamiento con platino (última dosis dentro de los 6 meses previos a inclusión) como terapia adyuvante o paliativa.
- Edad \geq 18 años.
- Performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ó 1 (escala del 0 al 5)
- Adecuada función hematopoyética, hepática y renal.
- Enfermedad medible por criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), versión 1.1.

Exclusión:

- Metástasis cerebrales activas
- Enfermedad autoinmune
- Inmunosupresión sistémica
- Infección por virus B, virus C y virus de inmunodeficiencia humana
- Inmunoterapia antitumoral previa

- Análisis estadístico: La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global se estimaron por el método de Kaplan-Meier por intención de tratar. Se requería un total de 278 eventos. Se planificó un análisis intermedio de la supervivencia global después de que ocurriesen el 70% de los eventos. 90% de potencia para una relación de riesgo (hazard ratio) de nivolumab frente a terapia estándar de 0,667. Análisis post hoc del efecto del tratamiento en subgrupos de PD-L1 (\geq 1%, $<$ 1%) y p16 (positivos, negativos).

- Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco:

Fortalezas:

- Demostrar aumento de supervivencia global.
- Perfil de toxicidad manejable y más favorable que con tratamiento estándar.
- Demostrar ausencia de deterioro en la calidad de vida de los pacientes frente al que sí produce la rama de elección del investigador.

Debilidades:

- No demostrar aumento de supervivencia libre de progresión.
- No encontrar ningún biomarcador para seleccionar a los pacientes que más se benefician.

Table 1. Characteristics at Baseline and Previous Therapy.^{a,b}

Characteristic	Nivolumab (N=240)	Standard Therapy (N=121)	Total (N=361)
Age			
Median (range) — yr	59 (29–83)	61 (28–78)	60 (28–83)
≥75 yr — no. (%)	12 (5.0)	6 (5.0)	18 (5.0)
Male sex — no. (%)			
	197 (82.1)	103 (85.1)	300 (83.1)
Race — no. (%)[†]			
White	196 (81.7)	104 (86.0)	300 (83.1)
Asian	29 (12.1)	14 (11.6)	43 (11.9)
Black	10 (4.2)	3 (2.5)	13 (3.6)
Other	5 (2.1)	0	5 (1.4)
Smoking or tobacco use — no. (%)			
Current or former	191 (79.6)	85 (70.2)	276 (76.5)
Never	39 (16.2)	31 (25.6)	70 (19.4)
Not reported	10 (4.2)	5 (4.1)	15 (4.2)
ECOG performance-status score — no. (%)[‡]			
0	49 (20.4)	23 (19.0)	72 (19.9)
1	189 (78.8)	94 (77.7)	283 (78.4)
≥2	1 (0.4)	3 (2.5)	4 (1.1)
Not reported	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)
Site of primary tumor — no. (%)			
Larynx	34 (14.2)	15 (12.4)	49 (13.6)
Oral cavity	108 (45.0)	67 (55.4)	175 (48.5)
Pharynx	92 (38.3)	36 (29.8)	128 (35.5)
Other [§]	6 (2.5)	3 (2.5)	9 (2.5)
No. of previous lines of systemic cancer therapy — no. (%)[¶]			
1	106 (44.2)	58 (47.9)	164 (45.4)
2	80 (33.3)	45 (37.2)	125 (34.6)
≥3	54 (22.5)	18 (14.9)	72 (19.9)
Context of previous systemic therapy regimen — no. (%)			
Adjuvant therapy	37 (15.4)	21 (17.4)	58 (16.1)
Neoadjuvant therapy	17 (7.1)	16 (13.2)	33 (9.1)
Primary disease	173 (72.1)	83 (68.6)	256 (70.9)
Metastatic disease	112 (46.7)	59 (48.8)	171 (47.4)
Previous receipt of cetuximab — no. (%)	150 (62.5)	72 (59.5)	222 (61.5)

*No hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los grupos excepto para el estado de fumador ($p = 0.047$). Los porcentajes pueden no sumar un total de 100 debido al redondeo decimal.

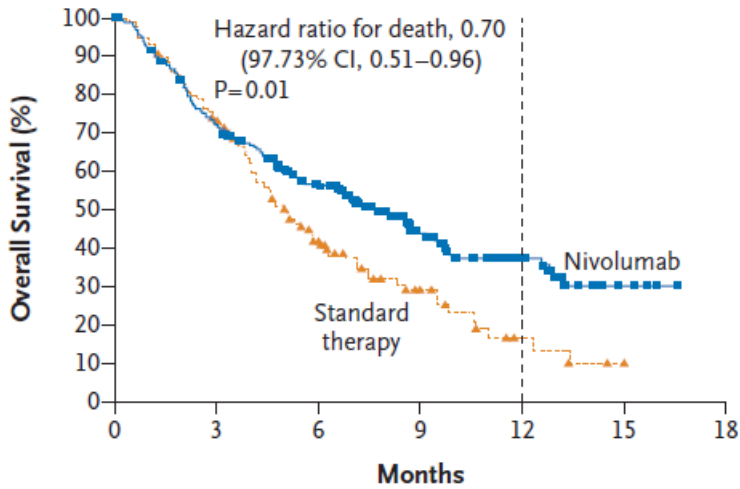
Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio⁴:

Variable	Fármaco/Régimen en investigación	Fármaco/Régimen control	p	HR
Variable principal SUPERVIVENCIA GLOBAL	7,5 meses	5,1 meses	0,01	IC95%= 0,70
Variables secundarias SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION	2,0 meses	2,3 meses	0,32	IC95%= 0,89
Variables secundarias TASA DE RESPUESTAS OBJETIVAS	13,3%	5,8%	NA	
Variables terciarias TIEMPO A LA RESPUESTA	2,1 meses	2,0 meses	NA	

NA: No aportada.

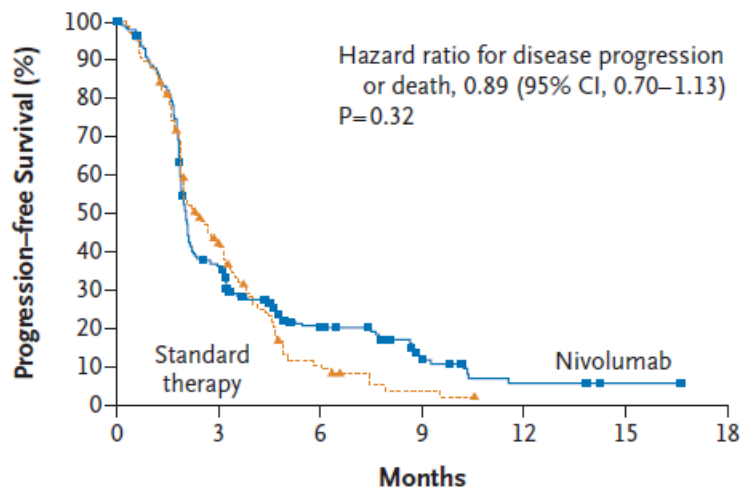
Overall Survival

	No. of Patients	No. of Deaths	1-Yr Overall Survival Rate % (95% CI)	Median Overall Survival mo (95% CI)
Nivolumab	240	133	36.0 (28.5–43.4)	7.5 (5.5–9.1)
Standard Therapy	121	85	16.6 (8.6–26.8)	5.1 (4.0–6.0)

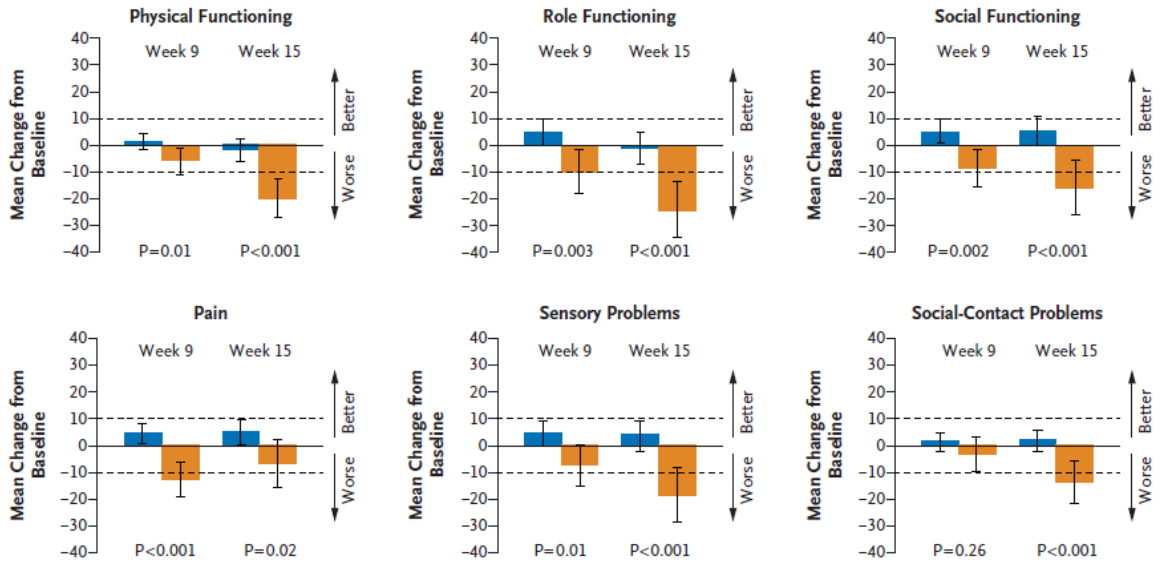


Progression-free Survival

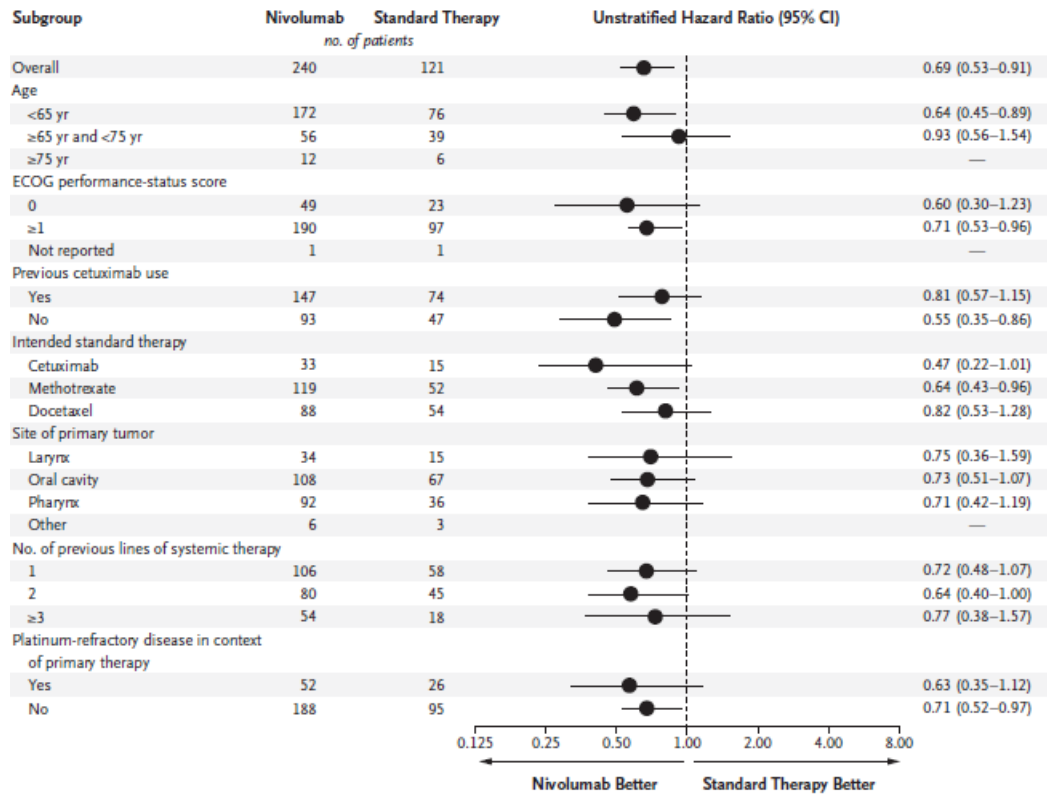
	No. of Patients	No. of Events	Median Progression-free Survival (95% CI) mo
Nivolumab	240	190	2.0 (1.9–2.1)
Standard Therapy	121	103	2.3 (1.9–3.1)



C Quality of Life and Symptom Burden



▮ Treatment Effect on Overall Survival, According to Subgroup



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

CheckMate 141, es, hasta el momento, el único estudio que ha demostrado un beneficio en términos de supervivencia global (SG) y tasa de respuesta objetiva (TRO) en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello (incluyendo cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe) previamente tratados con quimioterapia basada en platinos en comparación con la terapia estándar. El ensayo fue detenido prematuramente en enero de 2016 por recomendación del comité ético de evaluación independiente, tras el análisis intermedio de SG (que estaba planeado tras observar el 70% de eventos_muertes), pues concluyó que el estudio ya había alcanzado el objetivo primario de eficacia de SG a favor de nivolumab, habiendo observado 218 de las 278 muertes (78,4%) requeridas para el análisis final.

En la práctica clínica supone contar con un nuevo agente terapéutico para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello recurrente y metastásico, tras progresión a platino (con independencia del número de líneas previas recibidas) con un perfil de efectos adversos inferior a las terapias estándar utilizadas hasta el momento.

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

La guía de práctica clínica del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha sido actualizada para incluir nivolumab como la única inmunoterapia con recomendación de categoría 1 para los pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello tras tratamiento con platino (con progresión de la enfermedad durante o después de recibir quimioterapia basada en platino) en sus ediciones de 2016 (versión 2) y 2017 (versión 1 y 2)¹¹.

Las guías europea (ESMO, última versión 2010) y española (SEOM, última versión 2013) están pendientes de actualización para incluir los resultados de la inmunoterapia en cáncer de cabeza y cuello.

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

Pembrolizumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente a PD-1, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante¹².

*El 1 de septiembre 2016 la FDA le otorgó aprobación acelerada en cáncer epidermoide de cabeza y cuello basándose en datos del estudio fase Ib no aleatorizado KEYNOTE-012¹³ en cuya fase de expansión con 132 pacientes se obtuvo una mediana de SG de 8 meses. El 82% de estos sujetos habían recibido alguna terapia previa para cáncer recurrente o metastásico. Posteriormente un estudio fase II (KEYNOTE-055) que incluyó a 171 pacientes tras progresión a platino y cetuximab, confirmó estos mismos datos de supervivencia con una tasa de respuestas global del 16% y un 64% de pacientes presentando algún efecto adverso, pero solo un 15% de ellos experimentaron toxicidad grado 3 o mayor¹⁴.

Tabla 3: Comparación con Pembrolizumab

Nombre	Fármaco en evaluación: NIVOLUMAB	Otro Fármaco: PEMBROLIZUMAB
Presentación	1 vial de 4 ml (40mg) ó 1 vial de 10 ml (100mg)	1 vial de polvo con 50 mg
Posología	3mg/kg cada 15 días	200mg cada 21 días
Características diferenciales	Recomendación de categoría 1 en base a resultados de ensayo fase III	*Recomendación de categoría 2A. Aprobado solo por FDA en base a resultados ensayos fase I y II.

4.5. Evaluación de la seguridad y tolerancia

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

La población por intención de tratar en los análisis de seguridad incluyó un total de 347 pacientes (236 en la rama de nivolumab y 111 en la de tratamiento estándar) que recibieron al menos una dosis del tratamiento. El perfil de seguridad de nivolumab fue favorable comparado con el tratamiento estándar y fue consistente

con estudios previos de inmunoterapia. No se identificaron nuevos eventos respecto a los ensayos clínicos en otros tumores.

Los resultados del análisis de seguridad mostraron que en el brazo de nivolumab se produjeron menos acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento tanto de cualquier grado (58,9% vs 77,5%) como de grado 3 ó 4 (13,1% vs 35,1%) respecto al brazo estándar, respectivamente⁴.

Tabla 4: Resultados de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento presentados al menos por el 5% de los pacientes:

Event	Nivolumab (N=236)		Standard Therapy (N=111)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	139 (58.9)*	31 (13.1)	86 (77.5)†	39 (35.1)
Fatigue	33 (14.0)	5 (2.1)	19 (17.1)	3 (2.7)
Nausea	20 (8.5)	0	23 (20.7)	1 (0.9)
Rash	18 (7.6)	0	5 (4.5)	1 (0.9)
Decreased appetite	17 (7.2)	0	8 (7.2)	0
Pruritus	17 (7.2)	0	0	0
Diarrhea	16 (6.8)	0	15 (13.5)	2 (1.8)
Anemia	12 (5.1)	3 (1.3)	18 (16.2)	5 (4.5)
Asthenia	10 (4.2)	1 (0.4)	16 (14.4)	2 (1.8)
Vomiting	8 (3.4)	0	8 (7.2)	0
Dry skin	7 (3.0)	0	10 (9.0)	0
Stomatitis	5 (2.1)	1 (0.4)	10 (9.0)	3 (2.7)
Weight loss	4 (1.7)	0	6 (5.4)	0
Mucosal inflammation	3 (1.3)	0	14 (12.6)	2 (1.8)
Peripheral neuropathy	1 (0.4)	0	7 (6.3)	0
Alopecia	0	0	14 (12.6)	3 (2.7)
Neutropenia	0	0	9 (8.1)	8 (7.2)

*En la rama de Nivolumab un paciente falleció por hipercalcemia grado 5 y otro paciente con neumonitis grado 3 posteriormente falleció de embolismo pulmonar grado 5.

†En la rama de tratamiento estándar un paciente falleció de infección pulmonar grado 5.

4.5.2 Poblaciones especiales⁵

Un análisis farmacocinético poblacional sugirió que no había diferencias en el aclaramiento (CL) de nivolumab en función de la edad, el sexo, la raza, el tipo de tumor sólido, el tamaño del tumor y la insuficiencia hepática. Aunque el estado ECOG, la tasa de filtración glomerular (TFG) basal, la albúmina, el peso corporal y la insuficiencia hepática leve, tuvieron un efecto sobre el CL de nivolumab, el efecto no fue clínicamente significativo. El CL de nivolumab en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico fue

aproximadamente un 32% más bajo en comparación con CPNM. Con los datos de seguridad disponibles, esta disminución en el CL no fue clínicamente significativa.

Insuficiencia renal:

El efecto de la insuficiencia renal sobre el CL de nivolumab se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (TFG < 90 y ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 379), moderada (TFG < 60 y ≥ 30 ml/min/1,73 m²; n = 179) o grave (TFG < 30 y ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n = 2) en comparación con los pacientes con una función renal normal (TFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²; n = 342) en análisis farmacocinéticos poblacionales. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en el CL de nivolumab entre pacientes con insuficiencias renales leves o moderadas y pacientes con una función renal normal. Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son demasiado limitados para sacar conclusiones en esta población.

Insuficiencia hepática:

El efecto de la insuficiencia hepática sobre el CL de nivolumab se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (bilirrubina total de $1,0 \times$ a $1,5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN) o aspartato aminotransferasa (AST) $>$ LSN según la definición de los criterios del National Cancer Institute para la insuficiencia hepática; n = 92) comparado con los pacientes con una función hepática normal (bilirrubina total y AST \leq LSN; n = 804) en los análisis farmacocinéticos poblacionales. No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el CL de nivolumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve y con una función hepática normal. Nivolumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ de $1,5 \times$ a $3 \times$ LSN y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total $>$ $3 \times$ LSN y cualquier valor de AST).

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

Nivolumab, en base a los resultados del ensayo ChecMate 141 se posiciona como el primer fármaco de inmunoterapia que ha demostrado aumento de supervivencia global, con un perfil de efectos adversos más favorable que la quimioterapia estándar para pacientes con cáncer epidermoide recurrente o metastásico de cabeza y cuello tratados previamente con quimioterapia que conlleve platino. Además demostró no deteriorar la calidad de vida de estos sujetos, frente al deterioro que sí mostraron con la terapia estándar (metotrexate, docetaxel o cetuximab). Las guías internacionales lo posicionan como recomendación categoría 1 en este contexto de pacientes.

Supone una gran innovación ya que es el primer fármaco de un nuevo grupo de tratamientos, la inmunoterapia, en demostrar eficacia y seguridad en cáncer epidermoide de cabeza y cuello, cuando, hasta ahora, tan solo se había demostrado la eficacia de quimioterapia convencional (platinos, taxanos y agentes antimetabolitos) y de un solo fármaco de terapia dirigida (cetuximab).

A fecha actual no se dispone de un biomarcador asociado a respuesta con nivolumab en este grupo de pacientes. En el ensayo ChecMate 141 se realizó un análisis exploratorio preespecificado para evaluar el efecto del tratamiento en subgrupos definidos según el nivel de expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$), que finalmente pudo ser evaluado en 260 de los 361 pacientes incluidos en el estudio (72,0%). De estos pacientes evaluables el 57,3% tenía una expresión de PD-L1 del 1% o más. En el análisis de la supervivencia global en este subgrupo de pacientes con un nivel de expresión PD-L1 $\geq 1\%$, la razón de riesgo de muerte entre pacientes tratados con nivolumab versus tratamiento estándar fue de 0,55

(IC del 95%, 0,36 a 0,83), mientras que en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 inferior al 1%, el riesgo fue de 0,89 (IC del 95%, 0,54 a 1,45, P = 0,17 para interacción). Sin embargo no hubo diferencias en los subgrupos de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 5\%$ o $\geq 10\%$ respecto a los de $\geq 1\%$. La expresión de PD-L1 puede estar asociada con mejores resultados del tratamiento con inmunoterapia para el cáncer epidermoide de cabeza y cuello recurrente o metastásico (mayor probabilidad de respuesta con pembrolizumab y mayor beneficio de supervivencia con nivolumab), pero existe una gran variabilidad en los tipos de test utilizados y la definición de expresión positiva de PD-L1, lo que limita la posibilidad de su utilización actual en la práctica clínica como biomarcador.

En cuanto al impacto desde el punto de vista médico: en este grupo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico refractario a platino existe una necesidad de tratamientos eficaces que tengan un impacto significativo en la SG y que sean bien tolerados. En el ensayo clínico CheckMate 141, además del aumento de SG, los pacientes tratados con nivolumab tardaron más tiempo en experimentar un empeoramiento funcional y de los síntomas de la enfermedad, con diferencias en la calidad de vida entre ambos brazos de tratamiento en beneficio de nivolumab hasta los 4 meses de seguimiento analizados⁴.

Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento: En España, se estimó, en el año 2012, una incidencia ajustada por edad de 33 casos/100.000/año (siendo de 16,8/100.000 en hombres y de 4,2/100.000 en mujeres), con una tasa de mortalidad de 11,7 casos/100.000/año¹⁵. En cuanto a la incidencia estimada en España en 2015 se recogen unos 4980 casos de cáncer de labios, cavidad oral y faringe y 3426 de laringe en varones y unos 1690 casos de cáncer de labios, cavidad oral y faringe y 299 de laringe en mujeres¹⁶. Así podríamos calcular que de un total de unos 10400 pacientes diagnosticados de cáncer epidermoide de cabeza y cuello en 2015 en España, al menos un 11% debutaría como tumor metastásico (1100 casos) y al menos un 50% debutaría como estadio localmente avanzado (5200) de los cuales al menos el 30% (1560) a pesar de tratamiento inicial con intención radical pasarían a recurrente o metastásico. Por lo tanto habría alrededor de 2660 pacientes diagnosticados en 2015 que serían candidatos a lo largo del tiempo a tratamiento con quimioterapia con intención paliativa, y un porcentaje de estos pacientes, si mantienen buen estado general, tras progresión a platino se beneficiarían de tratamiento con nivolumab.

Respecto al coste oportunidad definido como “que pierden los pacientes que no lo reciben”, los pacientes perderían una oportunidad de tratamiento con posibilidad de aumento de supervivencia global y sin deterioro en su calidad de vida, en contraposición con el tratamiento estándar que sí puede conseguir respuestas pero no ha demostrado aumento de supervivencia y, en las ramas estudiadas en el ensayo, se asoció a un mayor porcentaje de efectos adversos y deterioro en calidad de vida.

5. CONCLUSIONES

El pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recurrente o metastásico que progresan a quimioterapia basada en platino es extremadamente pobre, con una mediana de SG estimada en menos de 6 meses sin que exista ningún tratamiento que haya demostrado aumento de supervivencia.

Además, estos pacientes presentan una reducción significativa de su calidad de vida, tanto por la localización de la propia enfermedad (que puede afectar al habla, aspecto físico, ingesta y respiración) como por la toxicidad y secuelas de los tratamientos empleados.

Por todo ello existe una necesidad de nuevos tratamientos eficaces en el control de la enfermedad pero que sean bien tolerados por el paciente y que no deterioren su calidad de vida.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, restaurando así la respuesta antitumoral mediada por el sistema inmune.

El estudio pivotal CheckMate 141 ha demostrado que nivolumab es capaz de aportar beneficio en términos de aumento de SG (objetivo primario del estudio) en estos pacientes en comparación con el tratamiento estándar a elección del investigador (a elegir entre docetaxel, metotrexate o cetuximab). Tras un seguimiento mínimo de 11,4 meses se obtuvieron los siguientes resultados:

- Nivolumab redujo en un 29% el riesgo de muerte en comparación con la terapia estándar (HR 0,71; IC95% [0,55-0,90]; p-valor=0,0048), con una mediana de SG de 7,72 meses (IC95% [5,68-8,77]) en el brazo nivolumab frente a 5,06 meses (IC95% [4,04-6,24]) en el brazo estándar.
- La mediana de supervivencia libre de progresión fue similar en el brazo nivolumab frente al estándar (2,04 meses vs 2,33 meses, respectivamente).
- La tasa de respuestas objetivas fue 2,3 veces mayor en el grupo nivolumab respecto al grupo estándar (13,3% vs 5,8%, respectivamente).
- Los pacientes tratados con nivolumab experimentaron menos acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 ó 4 (13,1% vs 35,1%) frente a los pacientes tratados con terapia estándar, respectivamente.
- Los sujetos tratados con nivolumab generalmente mantuvieron sus funciones físicas, sociales y sensoriales comparados con los tratados con quimioterapia, quienes experimentaron notables reducciones en estas medidas. El tiempo hasta el deterioro de la mayoría de los dominios funcionales, se produjo en el doble de tiempo en el brazo de nivolumab en comparación con el brazo estándar.

En conclusión, nivolumab aporta ventajas en términos de SG, buen perfil de seguridad y mantenimiento de la calidad de vida del paciente, por lo que tendría indicación en el tratamiento de pacientes con tumores escamosos de cabeza y cuello tras progresión a platino que mantengan buen estado general.

Desafortunadamente, no disponemos de biomarcador capaz de seleccionar a los pacientes respondedores. La expresión de PD-L1 puede estar asociada con mejores resultados del tratamiento con inmunoterapia para el cáncer epidermoide de cabeza y cuello recurrente o metastásico (mayor beneficio de supervivencia con nivolumab), pero existe una gran variabilidad en los tipos de test utilizados y la definición de expresión positiva de PD-L1, lo que limita la posibilidad de su utilización actual en la práctica clínica como biomarcador.

Nivolumab es el primer fármaco de un nuevo grupo terapéutico, la inmunoterapia, en demostrar eficacia y seguridad en cáncer epidermoide de cabeza y cuello, cuando, hasta ahora, tan solo se había demostrado la eficacia de quimioterapia convencional (platinos, taxanos y agentes antimetabolitos) y de terapia dirigida (cetuximab). En un futuro próximo dispondremos de resultados de otros ensayos fase III de inmunoterapia en estos pacientes (tanto en primera como segunda línea, combinaciones con quimioterapia, con

otros fármacos de inmunoterapia y combinaciones con radioterapia) que podrían ayudar a aumentar el potencial terapéutico frente a la enfermedad.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Argiris A et al. Head and Neck cancer. *Lancet* 2008; 371 (9625):1695-1709.
2. Brockstein BE et al. Management of recurrent head and neck cancer. Recent progress and future directions. *Drugs* 2011; 71:1551-1559.
3. Vermorken JB et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-1127.
4. Ferris RL et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016; 375:1856-1867.
5. Ficha técnica Nivolumab. Disponible en <http://www.ema.europa.eu>
6. Brahmer JR et al. Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *J Clin Oncol.* 2010;28:3167-3175.
7. Topalian SL et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443–2454.
8. Ritprajak P et al. Intrinsic and extrinsic control of expression of the immunoregulatory molecule PD-L1 in epithelial cells and squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2015;51:221–228.
9. Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2016. Disponible en <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm528920.htm>.
10. Summary of opinion (post-authorisation). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA. 2017. EMA/CHMP/193182/2017. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003985/WC500224411.pdf.
11. NCCN head and neck cancer guideline 2017. Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (versión 2 del 08 de mayo de 2017).
12. Ficha técnica Pembrolizumab. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/>
13. Chow LQ et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol* 2016;34:3838-3845.
14. Bauml J et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (14):1542-1549.
15. Ferlay J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6):1374-403.
16. Las Cifras del Cáncer en España 2017. Informe SEOM. Disponible en <http://www.seom.org>

7. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de esta revisión ha participado en Advisory Boards de Bristol-Myers Squibb y reuniones subvencionadas por Merck y Bristol-Myers Squibb.

8. ANEXOS

Categorías de consenso y recomendaciones de las guías NCCN¹¹

Categoría	Nivel de consenso
1	Consenso uniforme del NCCN de que la recomendación es apropiada, basado en alto nivel de evidencia
2A	Consenso uniforme del NCCN de que la recomendación es apropiada, basado en nivel medio de evidencia
2B	Consenso del NCCN de que la recomendación es apropiada, basado en nivel bajo de evidencia
3	Desacuerdo del NCCN de que la recomendación se apropiada