

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE NIVOLUMAB (Opdivo®)

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 un 40% son carcinomas escamosos. Independientemente del tipo tumoral, la mayoría de los pacientes 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, de los fármacos aprobados para su uso en segunda línea, sólo Docetaxel ha demostrado un beneficio claro en los carcinomas escamosos. Desde su aprobación, hace ya más de 15 años, no se han producido avances significativos en esta situación clínica.

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 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.

Tanto la eficacia como la seguridad han sido analizadas en un 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.

Por el momento los esfuerzos encaminados a conseguir optimizar su utilización mediante la selección de pacientes mediante un biomarcador (en concreto, la expresión de PD-L1 en las células tumorales) no han sido fructíferos por lo que a día de hoy no es posible recomendar su utilización previa al inicio del tratamiento.

2. TÍTULO:

Nivolumab (Opdivo®) para el tratamiento en monoterapia del carcinoma escamoso de pulmón avanzado que ha progresado a una primera línea de quimioterapia

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Sociedad Española de Oncología Médica. Septiembre de 2015

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

Nivolumab (previamente BMS-936558, ONO4538, MDX-1106)

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 humanas con mutación S228P (que mejora su estabilidad).

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 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 de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) 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 CD28 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 irreseccable 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.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

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.

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 (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) del día 1 al día 14. La media de tiempo hasta C_{max} 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, un Fase I con una cohorte de expansión en carcinomas no microcíticos de pulmón, un Fase II realizado ya específicamente en carcinomas escamosos y un Fase III también sólo en carcinomas escamosos en comparación con un tratamiento de quimioterapia estándar de segunda línea.

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

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Las características de estos ensayos se recogen en la Tabla 1.

- El primer estudio fue un ensayo Fase I de escalada de dosis que se realizó en 39 pacientes con carcinoma de colon, carcinoma de próstata resistente a la castración, carcinoma renal y carcinoma de pulmón no microcítico. Se administraron dosis entre 0,1 y 10 mg/ Kg sin encontrar toxicidad limitante de dosis ni alcanzar la dosis máxima tolerable. Como además se encontraron datos de eficacia (respuestas), algunas de ellas duraderas (más de 3 años) se decidió realizar un ensayo Fase I más amplio que incluyó 296 pacientes que se denominó 003 (**NCT 00730639**).

En este estudio se incluyó una cohorte específica de carcinomas no microcíticos de pulmón avanzados, estratificados en función de su histología (escamosos o no escamosos) que incluyó a 122 pacientes. El tratamiento se podía mantener hasta 96 semanas (12 ciclos de 4 dosis cada uno) y se permitía continuar el tratamiento tras una progresión según criterios RECIST ante la posibilidad de que se produjeran respuestas de tipo inmunológico. También se podía reanudar el tratamiento una vez finalizado si el tumor progresaba.

Se incluyeron pacientes con ECOG 0-1 (inicialmente y hasta octubre de 2010, se permitieron pacientes también con ECOG 2), adecuada función hematológica, renal y hepática, que hubieran recibido entre 1 y 5 tratamientos previos (al menos uno con platino y uno con taxano) y tuvieran una lesión medible (se permitían metástasis en SNC si habían permanecido estables 8 semanas). Los criterios de exclusión más relevantes eran padecer enfermedades autoinmunes, haber recibido tratamiento anti-CTLA4, anti-PD-1 o anti PD-L1, estar recibiendo tratamientos inmunosupresores o hepatitis B, C o infección por VIH.

Entre Noviembre de 2008 y Enero de 2012 se incluyeron 129 pacientes. Su mediana de edad eran 65 años, el 61% eran varones, un 96% tenían un ECOG 0-1 y el 94% habían recibido tratamiento con platino previamente (el 54% habían recibido más de 3 esquemas de tratamiento previamente). El 42% eran escamosos y el 57% no escamosos

Datos de eficacia.- La supervivencia global de la serie fue de 9,9 meses (7,8 – 12,4) y de 14,9 meses (7,3 – 30,3) para la cohorte de 3 mg. Con 1 y 10 mg la supervivencia global fue de 9,2 meses. La supervivencia a 1, 2 y 3 años fue de 42, 24 y 18% para el conjunto de la serie y de 56, 42 y 27% para la cohorte de 3 mg. No hubo diferencias significativas entre escamosos y no escamosos. La supervivencia hasta la progresión fue de 2,3 meses (1,8 – 3,7) 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 17%, semejante en escamosos (17%) y no escamosos (18%), que alcanzó un 24% en la cohorte de 3 mg (1 mg, 3%; 10 mg, 20%). Seis pacientes (5%) tuvieron respuestas de patrón no convencional. Hubo un 10% adicional de pacientes que consiguieron estabilizaciones de su tumor 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 (1,4+, 36,8+). Entre los pacientes que respondieron la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 20,6 meses. Cuando se analizó por subgrupos, no hubo diferencias de respuesta en función de la edad (mayores o menores de 70 años), sexo, estado general (ECOG 0 o 1-2), número de tratamientos previos (1-2 o ≥ 3) ni el estado mutacional de EGFR o K-ras. Un análisis exploratorio sí que encontró una mayor tasa de respuestas en los fumadores (>5 paquetes-año) que en no fumadores (30 y 0% respectivamente).

El objetivo primario de este estudio fue, lógicamente, la toxicidad. La mediana de la duración del tratamiento fue 13,6 semanas (2 - 104). Apareció algún efecto adverso (de cualquier grado) en el 71% de los pacientes. Los más frecuentes fueron astenia (24%), disminución del apetito (12%) y diarreas (10%). De ellos, los que se relacionaron con el fármaco fueron el 41%, los más frecuentes cutáneos (16%), gastrointestinales (12%) y pulmonares (7%). Cuatro pacientes presentaron neumonitis grado ≥ 3 , que incluyeron los 3 pacientes que fallecieron como consecuencia del tratamiento, y no se encontró relación con el nivel de dosis. El 14% de los efectos adversos fueron grado 3-4 y sucedieron por igual en todos los niveles de dosis. Se trataron satisfactoriamente con la interrupción del fármaco, corticoides y, ocasionalmente inmunosupresores. Se produjeron 3 muertes por neumonitis (las 3 en pacientes con cáncer de pulmón).

- Como consecuencia de estos datos de actividad y seguridad se plantearon ensayos fase II separados para carcinomas de pulmón escamosos y no escamosos. El ensayo para carcinomas no microcíticos escamosos se denominó Checkmate063 (**NCT 01721759**). Los criterios de inclusión fueron semejantes al ensayo anterior. En los criterios de exclusión se incluyó la presencia de enfermedad intersticial pulmonar activa. El tratamiento con Nivolumab era semejante, se mantuvo la dosis de 3mg/Kg, que se podía continuar tras la progresión RECIST. No se permitieron reducciones de dosis, aunque sí aplazamientos del tratamiento. Se introdujo la obligatoriedad de realizar la determinación de PD-L1 en muestras de parafina archivadas mediante la prueba de DAKO™ y se definió la positividad como la existencia de tinción en >5% de las células tumorales.

Se incluyeron 140 pacientes, de los que se trataron 114. Características de los pacientes: mediana de la edad 65 años (14% eran mayores de 75 años), el 73% eran varones, ECOG 0/1, 22 y 78%, estadio IV el 83% (la mediana de localizaciones metastásicas era 3), fumadores o exfumadores el 92% y metástasis en SNC en el 2%. Tratamiento previos: 2 líneas, 35%, 3, 44%, ≥ 4 21%. También el 33% habían recibido inhibidores de TKI y el 74% radioterapia. La mejor respuesta a los tratamientos previos había sido: respuesta objetiva 4%, enfermedad estable 27% y progresión 61%. En el 86% de los casos el tiempo transcurrido desde el último tratamiento era inferior a 3 meses. La mediana de dosis administradas fue 6 (3 - 14) y el 67% de los pacientes interrumpió el tratamiento por progresión. Recibieron tratamientos posteriores el 24% de los

pacientes (Gemcitabina, Docetaxel y Vinorelbina, ninguno recibió un tratamiento inmunológico).

Eficacia.- La tasa de respuestas (todas parciales) fue del 14,5% (8,5 – 22,2). Casi la mitad de ellos (8/ 17) habían tenido progresión como mejor respuesta a los tratamientos previos. Se obtuvo estabilización de la enfermedad en el 26% (18 - 35%) y hubo progresión en el 44% (34 – 53) (no se pudo determinar o no se comunicó en el 16%). De los que respondieron, en un 65% (11/ 17) se produjo una reducción de volumen tumoral superior al 50%. No se encontraron diferencias por edad, sexo, estado general, etnia ni número de tratamientos previos. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 3,3 meses (2,2 – 4,8) y el 77% de ellas se mantenía en el momento del análisis (no alcanzada la mediana de la duración de la respuesta). La mediana de la duración de la estabilización tumoral fue de 6,0 meses. Un 42% (22/52 pacientes) continuaron tratamiento tras la progresión. La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 1,9 meses (1,8 – 3,2) y permanecían libres de progresión un 25,9% a 6 meses y un 20,0% a un año. La mediana de la supervivencia global fue de 8,2 meses (6,1 – 10,9).

Análisis de marcadores.- De los pacientes incluidos 86 (74%) tenían muestra tumoral válida para el análisis y en 76 (88%) de ellas fue analizado para PD-L1 (mediana de tiempo desde la biopsia al tratamiento con Nivolumab 1,3 años). De ellos, 25 (33%) eran positivos para PD-L1. La respuesta objetiva en función de este criterio fue: positivos 24%, negativos 14%, no evaluables 30%. La tasa de estabilización fue respectivamente del 24, 20 y 40% y la progresión tumoral 44, 49 y 20%. Hubo reducciones de tamaño de las lesiones diana tanto en pacientes positivos como negativos, si bien fueron más frecuentes en los primeros (52 y 38%).

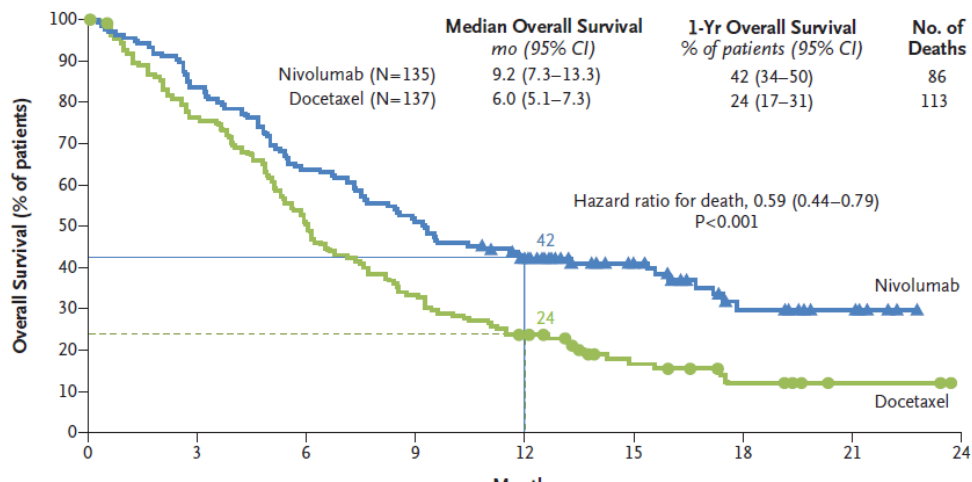
Seguridad.- Se retrasaron un 27% de los ciclos. Aparecieron efectos adversos en el 74% de los pacientes y fueron graves (grados 3 y 4) en el 17%. Los más frecuentes fueron astenia (55%, grado 3-4 5%), gastrointestinales (42%, grado 3-4 3% en forma de diarrea), disminución del apetito (19%), cutáneos (17%, grado 3-4 2%), mialgia (5%, grado 3-4 1%), disnea/ neumonitis (10%, grado 3 3%) y anemia (6%, grado 3-4 1%). Estos efectos adversos supusieron el motivo de interrupción del tratamiento en el 12%. De las complicaciones pulmonares ninguna fue grado 4 o 5, posiblemente por el uso precoz de corticosteroides en su tratamiento. Se produjeron 2 muertes tóxicas por una neumonía y un ictus isquémico, ambos en pacientes con progresión tumoral.

- Continuando con el desarrollo del fármaco, recientemente se ha publicado un ensayo Fase III aleatorizado (**NCT01642004**) frente a docetaxel en pacientes que habían recibido sólo una línea previa de tratamiento con platino (se permitía haber recibido tratamiento de mantenimiento). Por lo demás, los criterios de inclusión y exclusión eran semejantes a los de los ensayos previos. Se realizó entre octubre de 2012 y diciembre de 2013. Se seleccionaron 352 pacientes de los que se aleatorizaron 272 (135 en el brazo de Nivolumab (N) y 137 en el de docetaxel (D)). El esquema de Nivolumab fue el ya descrito (3mg/Kg cada 14 días) y Docetaxel se administró a dosis de 75 mg/m² cada 21 días.

El objetivo primario fue la supervivencia global y los secundarios la tasa de respuestas objetivas, tiempo hasta la progresión, duración de la respuesta, eficacia según la expresión de PD-L1 (test de DAKO™) y seguridad). El estudio se interrumpió precozmente en el momento de un análisis intermedio preestablecido al demostrar un incremento de la supervivencia global con Nivolumab, si bien en ese momento el reclutamiento ya estaba completo.

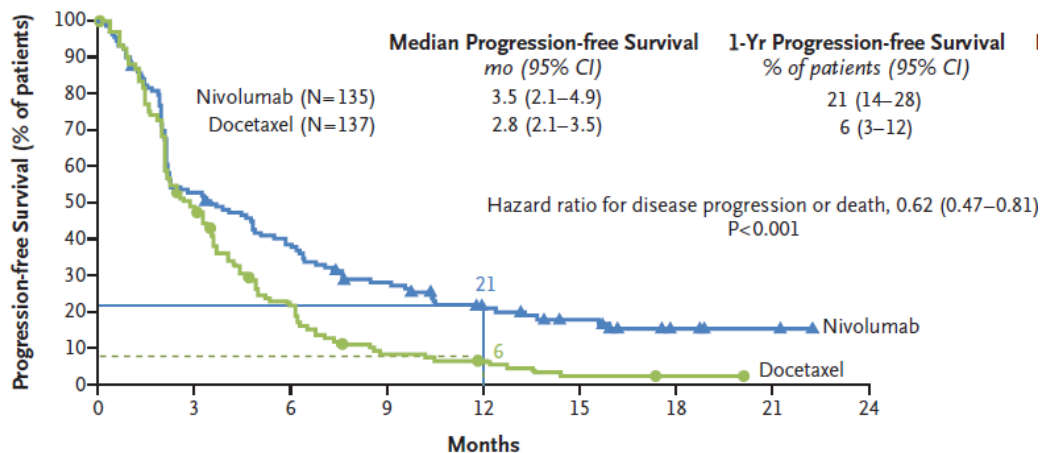
Características de los pacientes.- De los pacientes que recibieron Nivolumab, la mediana de la edad eran 62 años (39-85) y un 8% tenían más de 75 años. El 82% eran varones, el 95% caucásicos, el 78% estadio IV, el 79% tenían un ECOG de 1, eran fumadores activos o exfumadores un 90% y un 7% presentaban metástasis en el SNC. Ambos brazos estaban equilibrados salvo por el porcentaje de mujeres (N: 18%, D: 29%), pacientes con ECOG 1 (N: 79%, D: 73%) y mayores de 75 años (N: 8%, D: 13%). La mejor respuesta al tratamiento previo había sido: respuesta objetiva 36%, estabilización 24% y progresión 37% (desconocido 7%). El tiempo desde el tratamiento previo era inferior a 3 meses en el 47% de los casos. 260 pacientes recibieron el tratamiento y todos tienen un seguimiento mínimo de 11 meses.

Efectividad.- La mediana de dosis administradas fue de 8 (1-48) con N y 3 (1-29) con D. Con N el 85% de los pacientes recibieron más del 90% de la intensidad de dosis prevista (hubo retrasos en el 37%) y con D fue el 69% (en un 27% hubo reducciones y en un 31% retrasos). En el momento del cierre de la base de datos, un 16% (N) y un 2% (D) continuaban el tratamiento. Recibieron un tratamiento posterior el 36% de los pacientes del brazo N (24% con D) y el 30% de los de D (2% inmunoterapia).



La supervivencia global (Gráfica anterior) fue de 9,2 meses (IC 95%: 7,3 – 13,3) con N y 6,0 (IC 95%: 5,1-7,3) con D (HR 0,59, p< 0,001). La supervivencia a un

año fue respectivamente de 42 y 24%. En el análisis por subgrupos, todos eran favorables a N, excepto los etiquetados como “resto del mundo” (Argentina, Australia, Chile, Méjico, Perú) y los mayores de 75 años. La tasa de respuestas confirmadas fue del 20% (14-28) (N) y 9% (5-15) (D) ($p < 0,008$), con un tiempo hasta la respuesta de 2,2 y 2,1 meses respectivamente. La duración mediana de la respuesta fue No Alcanzada (2,9 a 20,5+) (N) frente a 8,4 (1,4+ a 15,2+) (D). El tiempo sin progresión fue de 3,5 (N) y 2,9 meses (D) respectivamente (HR 0,62, $p < 0,001$) con un porcentaje sin progresión a un año de 21 (N) y 6%. Un total de 28 pacientes continuaron tratamiento tras la progresión RECIST y 9 presentaron un patrón de beneficio no convencional. LA mediana del tiempo hasta la progresión fue de 3,5 mes (2,1 a 4,9) con N y 2,8 meses (2,1 a 3,5) con D y a un año el 21 y 6% respectivamente estaban libres de progresión (Gráfica siguiente)



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 pronóstica en ninguno de los 3 niveles de expresión analizados (1%, 5% y 10% de las células 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), también menos efectos adversos graves (7 y 55%) y ninguna muerte relacionada con el tratamiento (frente al 2% con Docetaxel). Los efectos adversos más frecuentes con Nivolumab fueron astenia elevación de la creatinina (3%) y disminución del apetito. Cuando se consideraron específicamente los efectos secundarios potencialmente relacionados con el sistema inmune se encontraron: hipotiroidismo (4%), diarrea (8%), y rash (4%). De ellos 3 fueron considerados graves (nefritis túbulo-intersticial, colitis y neumonitis, en un caso cada uno de ellos). Los efectos secundarios se resolvieron de forma rápida con el uso de inmunosupresores, fundamentalmente corticoides (en el 13% de los efectos adversos y en el 83% de los que fueron considerados graves). El

tiempo hasta su resolución fue de 0,3 – 5,0 semanas. Los efectos secundarios pulmonares, de particular interés, aparecieron en 15,1 semanas (mediana), todos excepto uno requirieron corticoides y todos se resolvieron en 5 semanas.

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

Estos resultados muestran datos consistentes a lo largo de 3 series de pacientes (Tabla 2) incluidos en los estudios, que, no obstante, son relativamente pequeñas. Por lo que se refiere a los datos de eficacia podemos considerarlos bastante establecidos, puesto que son consistentes a lo largo de los 3 y se mantienen en todos los subgrupos estudiados por factores pronóstico. Hay que resaltar que, sobre todo en el ensayo Fase I y en el Fase II se trataba de pacientes con múltiples líneas de tratamiento previo y, por consiguiente, de muy mal pronóstico.

Es importante mencionar aquí que la eficacia en términos de respuesta se ha recogido en función de criterios RECIST, que pueden no ser óptimos al analizar tratamientos inmunológicos. De hecho en los ensayos se recogen pacientes que han continuado el tratamiento tras la esta progresión con beneficio clínico que se ha definido como reducción del tamaño de las lesiones diana con la aparición simultánea de nuevas lesiones, o el aumento de tamaño inicial seguido de reducción (o que no muestre nuevo aumento en las dos revisiones siguientes) y fueron 28 pacientes con estas características en el Fase III. Se han propuesto criterios de respuesta específicos para los nuevos tratamientos inmunológicos que, por el momento, no se conoce su validez ni son de utilización habitual.

Será necesario tener en cuenta el número relativamente pequeño de pacientes tratados en estos ensayos a la hora de vigilar la posible aparición de efectos secundarios inmuno-relacionados cuya frecuencia sea baja y que puedan haber sido infraestimados hasta ahora precisamente por esa razón.

La mayor limitación que se puede comentar tiene relación con la ausencia de un marcador predictivo de eficacia, que se discutirá más tarde.

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 7, 2015) con categoría 1 (alto nivel de evidencia, consenso uniforme) en la indicación revisada: carcinoma escamoso de pulmón en progresión tras una línea de quimioterapia basada en platino.

Existe constancia en internet de que NICE está revisando esta indicación, si bien la fecha prevista para su publicación es Mayo de 2016.

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

Los datos de eficacia de Nivolumab en el estudio Fase III se recogen en la Tabla 3, junto con los de Docetaxel en ese mismo estudio así como los de los otros fármacos con

indicación en segunda línea de carcinoma no microcítico de pulmón (algunos de ellos, en carcinomas no escamosos).

Llama la atención en los estudios de Nivolumab, especialmente en el Fase III, que en la curva de supervivencia existe un porcentaje de pacientes, superior al 20%, en los que la supervivencia es muy prolongada para pacientes de estas características y que nunca se ha encontrado con otros tratamientos en cáncer de pulmón. Será necesario tener datos de seguimiento más prolongado para comprobar en qué medida se confirman estos hallazgos.

Respecto del comparador del ensayo aleatorizado, la HR es muy significativamente favorable para Nivolumab, dentro de los valores que ASCO considera recomendables para aceptar un nuevo fármaco para una indicación en carcinoma de pulmón. Podemos decir también que el brazo de Docetaxel en este estudio se ha comportado de una forma esperable, con datos de eficacia semejantes a los presentados en otros estudios previos.

Por lo que se refiere a otros tratamientos, Pemetrexed tiene indicación sólo en carcinomas no escamosos y su aprobación se basó en una disminución de la toxicidad, no en una eficacia superior a Docetaxel; el beneficio de Erlotinib es muy controvertido en carcinomas escamosos y la combinación de Docetaxel y Ramucirumab parece ser ligeramente superior a la monoterapia con Docetaxel (y por ello la FDA ha aprobado esta indicación, también en carcinomas escamosos) pero es a costa de una mayor incidencia de efectos secundarios.

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Nivolumab ha sido aprobado tanto por la EMA como por la FDA para el tratamiento de segunda línea del carcinoma escamoso de pulmón avanzado.

4.5.2. Categorización

Tratamiento de segunda línea en carcinoma escamoso 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, PD-L1) que nuestra eficacia en carcinoma no microcítico de pulmón, en concreto en los carcinomas 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.

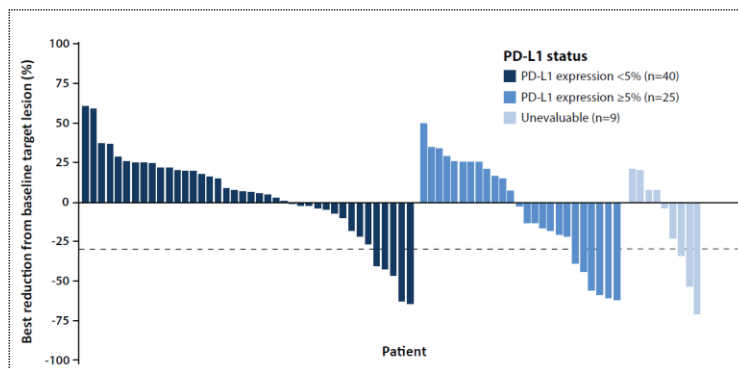
4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

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-

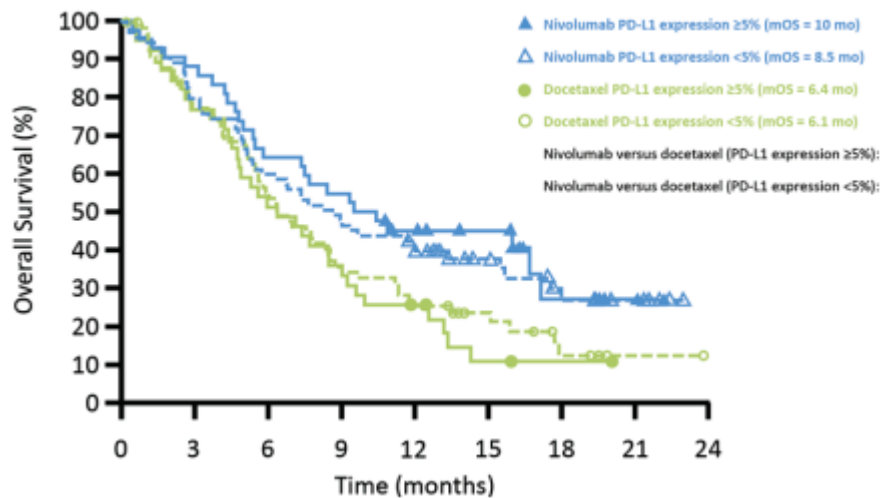
1/ PD-L1 y en concreto de Nivolumab. Sin embargo existen aspectos que pueden limitar su utilidad, como el hecho de que es un marcador inducible (que puede ser tanto estimulado como reprimido), el que puede ser expresado además de por las células del tumor por los linfocitos u otras células infiltrantes del estroma tumoral y que puede se comporte de distinta forma en el tumor primario y en las metástasis. Además existen limitaciones técnicas, como el hecho de haber utilizado material archivado (muchas veces del tumor primario) y la existencia de diferentes ensayos comerciales disponibles que utilizan anticuerpos de distinta sensibilidad y especificidad.

En el ensayo Fase I se utilizó un anticuerpo 5H1 con el que se encontró, utilizando como umbral de positividad la tinción de membrana en $\geq 5\%$ de las células, una positividad en el 33% de las células. La tasa de respuesta fue del 24% en estos casos frente al 14% en los negativos. No obstante, dadas las limitaciones (análisis retrospectivo, material de archivo, población potencialmente sesgada) los autores recomendaron considerar estos datos con cautela.

Para los siguientes ensayos se utilizó un anticuerpo clon 28-8 de DAKO™. Fue positivo en el 33% de los casos, pero no mostró una relación clara con la eficacia objetiva. Con el umbral de $\geq 5\%$ de positividad, la tasa de respuestas fue 24%, enfermedad estable 24% y progresión en el 44% de los casos positivos frente a 14%, 20% y 49% de los casos negativos. La siguiente Figura, lo muestra en forma de Waterfall Plot.



En el ensayo Fase III se obtuvo material del 83% de los pacientes incluido, y se analizó también con la prueba de DAKO™. No se encontró valor predictivo ni pronóstico con ninguno de los niveles de expresión analizados (1, 5 y 10%). Dentro del brazo de Nivolumab, la expresión iba relacionada con una mayor efectividad, pero de forma no significativa y en relación con Docetaxel los datos de eficacia eran mejores tanto en los casos positivos para PD-L1 como para los negativos (Tabla 4). La siguiente Figura muestra las curvas de supervivencia separadas en función de la expresión de PD-L1 ($\geq 5\%$).



Por tanto, en este momento no hay datos para recomendar la realización de esta determinación a la hora de seleccionar Nivolumab puesto que incluso los casos que no muestran expresión se benefician con este fármaco más que con Docetaxel. No obstante, esto supone a su vez una limitación puesto que no es posible optimizar la selección de pacientes y elegir para el tratamiento con Nivolumab a aquellos pacientes que vayan a obtener más beneficio con el mismo, y esto conlleva consecuencias médicas y económicas inevitables.

Existen indicios de que tal vez otros marcadores puedan permitir seleccionar mejor a los pacientes candidatos. A este respecto podemos mencionar los genes asociados a defectos de reparación del ADN ("mismatch repair"), pero en el momento actual solamente se trata de supuestos experimentales.

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 con enfermedad localmente avanzada, metastásica o recurrente que tras haber recibido una primera línea de quimioterapia convencional hubieran progresado y mantuvieran un adecuado estado general. Sabemos que entre el 30% y el 40% de los carcinomas no microcíticos son carcinomas escamosos y, aunque no existen datos en nuestro medio, se estima que probablemente entre el 30 y el 50% de estos pacientes son candidatos a recibir tratamiento de segunda línea.

4.5.6. Coste oportunidad desde una vertiente clínica

Este tratamiento ofrece una posibilidad de control de la enfermedad superior al comparador (docetaxel) con un perfil de tolerabilidad y toxicidad muy favorable, no exento de efectos secundarios, pero que pueden ser controlados si se aplican las recomendaciones indicadas en la ficha técnica para su tratamiento precoz. Además, parece apreciarse un subgrupo de largos supervivientes que no existe con la utilización de otros fármacos.

4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

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

Se recogen en la Tabla 5 los efectos secundarios que han aparecido en los ensayos analizados, tanto en su frecuencia total como en la de efectos secundarios graves.

Es conveniente resaltar que la neumonitis, particularmente preocupante en pacientes con cáncer de pulmón, no ha producido complicaciones graves después del Fase I con la utilización precoz de tratamiento corticoideo.

4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos.

En la Tabla 5 se recogen también, y expresados de la misma forma, los efectos secundarios derivados de Docetaxel. Hay que recordar, que además de ser más intensos y graves, los efectos secundarios producidos por docetaxel (y también por otros quimioterápicos) se traducen en un aumento de consumo de recursos tanto farmacológicos (factores de crecimiento hematopoyético, transfusiones,...) como hospitalarios (visitas a Urgencias e ingresos).

4.6.3. Poblaciones especiales

Las poblaciones especiales que habría que considerar son los pacientes excluidos de estos estudios. Los pacientes con enfermedades autoinmunes, hepatitis B o C, enfermedad por VIH o con tratamientos corticoides o inmunosupresores no son candidatos al tratamiento con Nivolumab. En primer lugar, por no haber sido comprobada su eficacia y seguridad y en el último caso, además, porque los tratamientos que pueden reducir la eficacia del sistema inmunológico suponen una contraindicación formal para los fármacos que actúan por esta vía. Aunque pacientes con estas características aparecen ocasionalmente en la clínica no van a suponer una limitación importante para el uso de este fármaco, por su escasa frecuencia (con la excepción, quizá de los pacientes con insuficiencia respiratoria que no puedan prescindir del consumo de corticoides).

Un caso aparte son los pacientes con metástasis cerebrales. En estos estudios se aceptaban pacientes con metástasis cerebrales controladas con tratamiento previo y que no requirieran tomar corticoides. No obstante su número ha sido muy escaso (2% en el Fase II y 7% en el Fase III) por lo que no se ha podido analizar

de forma separada su eficacia en esta población aunque se han descrito algunas respuestas en lesiones no-diana.

La población mayor de 75 años también ha de ser considerada con precaución puesto que en el Fase III no parecía beneficiarse del tratamiento si bien se trataba sólo de 29 pacientes entre los dos brazos y el intervalo de confianza era muy amplio y superaba el 1,0.

5. CONCLUSIONES

Se han presentado los resultados de Nivolumab en los ensayos existentes que muestran efectividad reproducible en todos los subgrupos de pacientes con un perfil de seguridad muy favorable, de forma que los efectos secundarios, aunque frecuentes, raramente son de Grados 3 y 4.

Se ha presentado también el ensayo Fase III aleatorizado comparativo frente a un tratamiento estándar como es Docetaxel en el que se ha encontrado mayor beneficio con una disminución muy significativa (41%) del riesgo de muerte a lo largo del periodo de estudio.

Estos resultados, fundamentalmente la comparación favorable frente a Docetaxel, han llevado a la rápida 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.

Con los datos disponibles no se puede recomendar la determinación previa de ningún biomarcador (en concreto la expresión de membrana de PD-L1) para seleccionar pacientes candidatos a recibir tratamiento con Nivolumab.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de Nivolumab en el carcinoma escamoso de pulmón localmente avanzado, metastásico o recurrente tras el fallo de una primera línea de quimioterapia convencional basada en platino.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 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.* 2011;87(2):176-85.

. 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.

- FDA approves Opdivo for advanced melanoma [Internet]. [citado 12 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427716.htm>

- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte, año 2013 [Internet] [Acceso 6 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>.

- Nivolumab, Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Internet]. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf [acceso 13 de agosto de 2015]

- 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 21 de agosto de 2015]. Recuperado a partir de: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf

- 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

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS