



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO  
NUEVOS TRATAMIENTOS ANTI-PD1 EN  
EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

Autor: Claudia De Bustos Núñez

Tutor: Elena García Sanz

Convocatoria: Febrero 2018

## ÍNDICE

RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN .....	3
OBJETIVOS: .....	5
MATERIAL Y MÉTODOS:.....	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN: .....	5
La inmunoterapia:.....	5
Ruta PD1/PD-L1 .....	7
Agotamiento de células T:.....	8
Expresión de PD-L1 .....	9
Anticuerpos monoclonales Anti-PD1 .....	10
1-PEMBROLIZUMAB .....	10
2-NIVOLUMAB:.....	14
CONCLUSIÓN: .....	18
BIBLIOGRAFÍA: .....	19

## RESUMEN

El cáncer consiste en una serie de enfermedades que se caracterizan por un crecimiento anormal de las células del cuerpo debido a unos fallos producidos en el control celular. Los tumores metastatizados se suelen tratar con quimioterapia y terapia dirigida, pero la quimioterapia tradicional se caracteriza por su elevada toxicidad, por lo que se han desarrollado otras opciones de tratamiento, como es la *inmunoterapia*. La inmunoterapia es un tipo de terapia biológica que utiliza moléculas moduladoras del sistema inmunitario para combatir el cáncer, actuando sobre una diana específica. Pembrolizumab y nivolumab son dos anticuerpos monoclonales cuya diana es PD1, conocido como receptor de muerte programada. La unión de estos a la diana va a provocar el bloqueo de la interacción de PD1 a sus ligandos PD-L1 y PD-L2, y por ello va a potenciar la actividad del sistema inmunitario contra las células tumorales. En diversos estudios se ha visto la eficacia y seguridad de estos anticuerpos en distintos tipos de cáncer, como puede ser el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), melanoma y cáncer de células renales. En todos estos estudios se demostró la superioridad de eficacia y disminución de los efectos adversos de la inmunoterapia frente a la quimioterapia tradicional.

## ABSTRACT:

Cancer consists of a series of diseases that are characterized by an abnormal growth of body cells due to failures in cell control. Metastasized tumors are usually treated with chemotherapy and targeted therapy, but traditional chemotherapy is characterized by its high toxicity, and more likely to cause damage to body cells, which is why other treatment options have been developed, such as immunotherapy. Immunotherapy is a type of biology therapy that uses molecules modulating the immune system to fight cancer, acting on a specific target. Pembrolizumab and nivolumab are two monoclonal antibodies whose target is PD1, known as programmed death receptor. The binding of these to the target will cause the blocking of the interaction of PD1 with its ligands PD-L1 and PD-L2, and therefore will enhance the activity of the immune system against tumor cells. Several studies have shown the efficacy and safety of these antibodies in different types of cancer, such as non-small cell lung cancer (NSCLC), melanoma and

renal cell cancer. In all these studies, the superiority of efficacy and reduction of the adverse effects of immunotherapy against traditional chemotherapy was demonstrated.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer consiste en una serie de enfermedades que se caracterizan por un crecimiento anormal de las células del cuerpo, debido a fallos en mecanismos de control celular.

En relación al cáncer y el sistema inmunitario, *la teoría de inmunovigilancia* plantea que constantemente se están generando células tumorales en cierta cantidad pero que la mayoría van a ser eliminadas por el sistema inmune<sup>1</sup>.

El *estadio* se refiere a la extensión del tumor, esto servirá para llevar a cabo un plan de tratamiento y pronóstico. Para determinar el estadio de la enfermedad se llevan a cabo distintos procedimientos<sup>2</sup>:

- **Estudios de imágenes:** se generan una serie de representaciones graficas de las regiones internas del cuerpo que ayudan a identificar si existe un tumor. Se llevan a cabo de distintas formas: ecográfica, resonancia magnética, rayos X tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones.
- **Pruebas de laboratorio,** las concentraciones altas o bajas de algunos marcadores tumorales pueden orientar en el diagnóstico y seguimiento de algunos tipos de cáncer.
- **Estudio de tejidos:** En muchos casos una vez localizado el posible tumor, se requiere realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico, para lo que se extrae una muestra de tejido.

### *Sistema de estadificación:*

El sistema TNM es el sistema de estadificación de cáncer de mayor uso.

- T: tamaño y extensión del tumor primario
- N: existencia o no de ganglios linfáticos afectados
- M: existencia de metástasis

Las letras irán acompañadas de números que indican la medida, extensión y existencia o no de metástasis.<sup>2</sup>

Según el estadio de la enfermedad y la histología del tumor se llevará a cabo un tratamiento u otro.

Los tumores que se encuentran localizados se suelen tratar con cirugía y radioterapia, cuando existe metástasis se utiliza quimioterapia y una terapia dirigida.

La quimioterapia tradicional se caracteriza por su elevada toxicidad en aquellas células sanas, por ello se han creado nuevas estrategias de tratamiento que van a tener como objetivo actuar de manera selectiva en la célula tumoral.

En los últimos años se vienen usando terapias dirigidas contra células tumorales a través de dianas específicas que aumentan sus efectos antitumorales y disminuyen los efectos sobre las células sanas.

## **OBJETIVOS:**

1. Describir las nuevas terapias contra el cáncer: inmunoterapia
2. Analizar los diferentes anticuerpos monoclonales AntiPD-1, viendo su posicionamiento terapéutico, eficacia y seguridad.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Para llevar a cabo la elaboración del trabajo se realizó la búsqueda de artículos en una de las principales bases de datos bibliográficas en Internet, concretamente en PubMed/Medline. Para acotar la búsqueda se utilizaron descriptores MESH como: Checkpointinhibitor, AntiPD1/PD-L1, inmunoterapia, anticuerpo monoclonal, CNMP También se ha llevado a cabo búsquedas con los mismos términos en otras bases de datos como: La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y en National Institutes of Health (NIH).

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

### **La inmunoterapia:**

La inmunoterapia es un tipo de terapia biológica que utiliza moléculas moduladoras del sistema inmunitario para tratar el cáncer.

Son tratamientos que intensifican o restauran la capacidad del sistema inmunitario, contra las células tumorales.

Existen distintas formas de inmunoterapia<sup>3</sup>:

- ❖ **Anticuerpos monoclonales:** son fármacos diseñados para unirse a dianas específicas, generando una respuesta inmunitaria que va a destruir a las células cancerosas.  
Otro tipo de anticuerpos monoclonales pueden llevar a cabo lo que se conoce como *terapias dirigidas*, que consiste en marcar las células tumorales y de esta forma ayudar al sistema inmunitario a identificarlas y así destruirlas.
- ❖ **Transferencia adoptiva celular:** es un tratamiento que intenta potenciar la capacidad natural de las células T.
- ❖ **Citocinas:** proteínas producidas por las células del cuerpo que tienen funciones en la reacción inmunitaria. Las dos principales usadas con más frecuencia son interferones e interleucinas.
- ❖ **Vacunas:** van a reforzar la acción del sistema inmunitario, encontramos dos tipos de vacunas: *preventivas*, que van a impedir que se presente el cáncer en personas sanas, o *terapéuticas*, aquellas que tienen como objetivo tratar el cáncer existente reforzando la respuesta inmunitaria<sup>4</sup>.

Los *objetivos fundamentales* de la inmunoterapia van a ser:

- I. Restaurar la función de células inmunitarias y linfocitos T
- II. Superar mecanismos de escape tumoral, que son producidos por los factores derivados de las células tumorales.

Sin embargo, la inmunoterapia puede provocar *efectos secundarios* que afectan al organismo de diferentes maneras. Los más comunes suelen ser reacciones en la piel.

La inmunoterapia se administra de diferentes maneras:

- Intravenosa
- Oral
- Tópica
- Intravesical

Los anticuerpos monoclonales van a potenciar la capacidad del sistema inmunitario, actuando sobre las vías de inmunoterapia antineoplásica que son, CTLA-4 y PD-1/PD-L1. En este trabajo nos vamos a centrar exclusivamente en la vía PD1/PD-L1

## Ruta PD1/PD-L1

El receptor PD1 y sus ligandos PDL-1/PDL-2, pertenecen a proteínas de control inmunológico que van a actuar como factores de inhibición inmunológica modulando la acción de los linfocitos T, y así evitar un proceso de inflamación autoinmune crónica.

Por ello cuando los linfocitos T reconocen un antígeno de superficie, estos se activan para eliminarlo. Además, es necesario que exista una señal de parada, que asegure que no se produzca una sobreactuación de los linfocitos, lo que se regula mediante la acción de PD-1, que se denomina receptor de muerte programada (CD279).

El *mecanismo de acción* de este receptor consiste en:

Los linfocitos T se activan por la presencia del antígeno de superficie y hacen que aumente la expresión de PD-1. La señal de desactivación aparece cuando PD-1 se une a su ligando PD-L1/PD-L2, que se expresa normalmente en las células detriticas o macrófagos, provocando la unión de estos la desactivación de la acción de linfocitos T o citoquinas.

Este mecanismo de desactivación es el que han desarrollado múltiples tumores para inhibir la acción del sistema inmunológico, y continuar su proliferación.

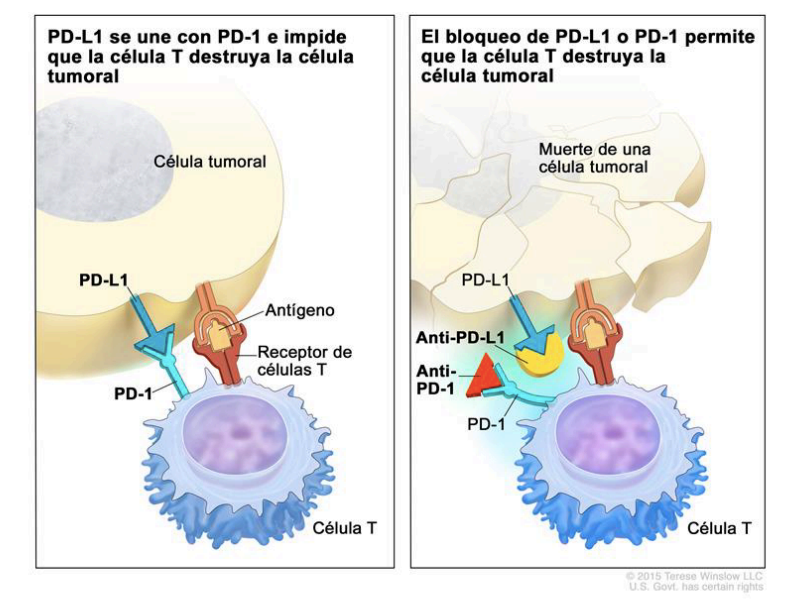


Ilustración 1: Inhibidor de puntos de control inmunitario<sup>5</sup>

Por ello el mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales va a ser inhibir estos puntos de control inmunitario (Anti PD1 o Anti PDL-1), favoreciendo la acción del sistema inmunológico sobre el tumor destruyéndolo y evitando su proliferación.

En este caso encontramos dos puntos de control, anti PD1 y anti PD-L1, para cada punto encontraremos distintos tipos de anticuerpos monoclonales.

En la siguiente tabla se muestran algunos de ellos:

Diana	Anticuerpo
PD-1	Pembrolizumab
PD-1	Nivolumab
PD-L1	Atezolizumab
PD-L1	Avelumab
PD-L1	Durvalumab

En esta revisión vamos a ver aquellos anticuerpos monoclonales que van a bloquear PD1.

Los principales **problemas** de estos inhibidores de puntos de control inmunitario van a ser que solo una fracción de pacientes suele responder a la terapia, siendo la activación inmunitaria insuficiente para combatir el tumor, además de las posibles reacciones adversas.

Las diferencias en la regulación que se lleva a cabo por los distintos puntos de control, podría ser la explicación a las distintas tasas de respuesta en los pacientes y en sus efectos adversos.

Otras opciones que se están llevando a cabo es la combinación de distintos bloqueadores de checkpoint inmunitario para mejorar la eficacia del tratamiento.

### **Agotamiento de células T:**

El agotamiento de las células T, es el término por el que se denomina la pérdida de las funciones efectoras de las células T.<sup>6</sup>



La exposición a largo plazo a antígenos, en presencia de citoquinas inflamatorias va a inducir a un fenotipo distinto en las células T, que va producir:

- Pérdida de funciones efectoras
- Expresión sostenida de receptores inhibitorios
- Disminución de las funciones citotóxicas

Este agotamiento de células T se va a dar en infecciones virales y el cáncer.

Se piensa que, por activación de los puntos de control, al producir las señales reguladoras negativas, se produce la disfunción de las células T.

Además, se ha demostrado que el bloqueo de los checkpoints, rescata e invierte el fenotipo en al menos un subconjunto de las células<sup>6</sup>

### **Expresión de PD-L1**

La expresión de PD-L1 se ha considerado un marcador muy importante para el grado de agotamiento de células T.

PD-L1 se encuentra ampliamente expresado, observándose en las células T, células B, macrófagos, células dendríticas, así como todo tipo de células no hematopoyéticas, como en células endoteliales vasculares, reticulares fibroblásticas, y epitelios. En cambio, PD-L2 tiene un perfil de expresión en comparación a PD-L1 más estrecha, encontrándose principalmente en macrófagos activados y células dendríticas.

La interacción de PD1 a sus ligandos afecta a la supervivencia de células T, proliferación celular, secreción de citoquinas y capacidad citotóxica.

Niveles elevados de citoquinas y antígenos inflamatorios va a producir un incremento de la expresión de PD-1 y PD-L1.

Al bloquear PD-L1 se bloquearía el eje PD-L1, pero se obtendría una respuesta inmunitaria mayor, que al bloquear PD-L2 ya que PD-L1 se expresa ampliamente.

La expresión de PD-L1 medida por *inmunohistoquímica* (IHC) en tumores se asocia con un aumento del estadio patológico y por ello un aumento de la mortalidad, por lo que puede indicar como una enfermedad más agresiva. Por lo que es un dato que se considera con poder predictivo en el contexto del tratamiento dirigido anti PD1/PD-L1

Sin embargo, a la hora de comparar estudios vemos, que los resultados obtenidos de la tinción PD-L1 y los resultados clínicos varían significadamente entre los distintos ensayos clínicos, por ejemplo, en el caso de ensayos para el tratamiento del carcinoma urotelial.<sup>7</sup>

Un motivo por el que puede producirse variación entre los resultados puede ser que se usen distintos ensayos para conocer la expresión de PD-L1. Además, hay que tener en cuenta que la determinación de PD-L1 es diferente en función de cada terapia.

Por ejemplo:

En el caso de atezolizumab (Anti PD-L1), en el ensayo IMVigor utilizan la expresión de PD-L1 en células inmunitarias (CI), a diferencia de en casos como en nivolumab (Anti PD-1) que se usa la expresión de las células tumorales PD-L1 (CT).<sup>7</sup>

Otro dato a tener en cuenta es la heterogeneidad intratumoral, ya que puede que las células tumorales o las inmunitarias no reflejen las interacciones significativas de PD1/PD-L1, o que al tomar la biopsia del tumor la expresión diferencial de PD-L1 no este adecuadamente representada.

En conclusión, el marcador tumoral PD-L1 es dinámico en el tiempo y en el espacio, por lo que en una sola biopsia puede no reflejar los efectos locales en el medio de las citoquinas o el paisaje inmune en su totalidad.

Se necesitan biomarcadores estandarizados y reproducibles para orientar con precisión las decisiones de tratamiento, ya que hasta ahora ninguna prueba única tiene reproducibilidad para predecir los que responderán a la inmunoterapia.

## **Anticuerpos monoclonales Anti-PD1**

A continuación, presentamos los dos anticuerpos monoclonales cuya diana es PD1

### ***I-PEMBROLIZUMAB***

#### **Definición y mecanismo de acción:**

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

El receptor PD-1 va a disminuir la actividad de los linfocitos T, por ello pembrolizumab va a potenciar la respuesta de los linfocitos T incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1 unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígeno que se pueden expresar por tumores.

Es producido en las células de ovario de hámster chino mediante tecnología ADN recombinante.<sup>8</sup>

Los pacientes deben recibir el tratamiento hasta que se produzca progresión de la enfermedad o aparezca una toxicidad inaceptable.

#### Indicaciones:

1. En monoterapia para el tratamiento de melanoma avanzado en adultos
2. Tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PDL-1 con una proporción de marcador tumoral (TPS), mayor o igual al 50%, sin mutaciones positivas de EFGR o ALK
3. Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con TPS mayor o igual al 1%, y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Aquellos que tengan mutaciones en EFGR o ALK deben haber recibido también una terapia dirigida antes
4. Linfoma de Hodgkin clásico(LHc) en recaída o refractario que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y a brentuximabvedotina.
5. Tratamiento de carcinoma urotelial, localmente avanzado o metastásico.

El 22 de septiembre se anunció la aprobación por la FDA de pembrolizumab para el tratamiento de cáncer de estómago avanzado o cáncer de la unión gastroesofágica, además los tumores de los pacientes tienen que expresar la proteína PDL-1<sup>9</sup>

#### Farmacocinética:

El estudio de la farmacocinética se llevó a cabo en 2.993 pacientes con melanoma metastásico, que recibieron una dosis de 1 a 10mg/kg cada 2 o 3 semanas.

Al administrarse por vía intravenosa la biodisponibilidad de pembrolizumab es inmediata.

El volumen de distribución en el estado estacionario es pequeño (7,5L) ya que al tratarse de un anticuerpo no se une a proteínas plasmáticas de forma específica.

El aclaramiento sistémico es de 0,2l/día y la semivida de 25 días.

Se evaluó además el efecto de la insuficiencia renal leve y la insuficiencia hepática leve en el aclaramiento de pembrolizumab, que tras un análisis de la farmacocinética no se apreciaron datos clínicamente importantes.<sup>8</sup>

### Toxicidad:

Los estudios de toxicidad de pembrolizumab, se llevaron a cabo mediante la administración a dosis repetidas en monos *Cynomolgus*, de 1 mes y otro de 6 meses. Los monos recibieron dosis intravenosas de 6,40 o 200mg/kg una vez a la semana en el estudio de 1 mes, y una vez cada 2 semanas en el estudio de 6 meses, seguido de un periodo de 4 meses sin tratamiento. Finalmente, no se observaron hallazgos de importancia toxicológica y se obtuvo un dato de dosis sin efecto adverso (NOAEL) >200mg/kg, que es 19 veces la exposición en seres humanos a la dosis más alta estudiada.

No hay datos en relación al uso de pembrolizumab en embarazadas, sin embargo, en modelos murinos de gestación se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto, aumentando el riesgo de pérdida fetal.<sup>8</sup>

### Seguridad y reacciones adversas

El perfil de seguridad de pembrolizumab en el tratamiento de **melanoma avanzado** se basa en los datos obtenidos de los estudios en fase I (KEYNOTE-001 y KEYNOTE-002). Fue un estudio que se llevó a cabo en 1012 pacientes tratados con dosis de 2mg/kg cada 3 semanas o 10mg/kg cada 2 o 3 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes obtenidas en estos datos fueron: diarrea (15%), náuseas (12%) prurito (25%), erupción (25%) y fatiga (33%), siendo la mayoría reacciones adversas de grado 1 o 2.

Las reacciones adversas graves estuvieron principalmente relacionadas con alteraciones gastrointestinales (2,7%), respiratorias, torácicas y mediastínicas (1,6%), y otras generales relacionadas con el lugar de administración. Otras clínicamente importantes como endocrinopatías, condujeron a la suspensión de pembrolizumab en los pacientes.<sup>11</sup>

En el caso del tratamiento del **cáncer de pulmón no microcítico**, se evaluó la seguridad en base a los datos obtenidos a partir de un estudio en fase III (KEYNOTE-024). Las reacciones adversas más frecuentes fueron: diarrea (14,3%), fatiga (10,4%), pirexia (10,4%), náuseas (9,7%) y disminución del apetito (9,1%). En este estudio, además se obtuvieron datos comparativos de reacciones adversas en pacientes tratados con pembrolizumab vs pacientes tratados con quimioterapia, la aparición de efectos adversos graves en ambos brazos de tratamiento fue similar siendo 21,4% en aquellos tratados con pembrolizumab y 20,7% en grupo quimioterápico.<sup>10</sup>

Las reacciones adversas asociadas frecuentemente a pembrolizumab suelen estar relacionadas con el sistema inmunitario. La mayoría son de grado 1 o 2, éstas y aquellas más graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento con corticoides u inmunosupresores sistémicos, o después de suspender temporal o definitivamente el tratamiento.<sup>8</sup>

#### Inmunogenicidad:

En los ensayos clínicos con pacientes tratados con 2mg/kg de pembrolizumab cada 3 semanas, 200mg o 10mg/kg cada dos o tres semanas, 36 de 2.034 pacientes dieron positivo a anticuerpos generados por el organismo frente a pembrolizumab.<sup>8</sup>

#### Eficacia:

- *Carcinoma urotelial:* La eficacia se investigó en el ensayo KEYNOTE-045, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, en el que los pacientes debían de haber recibido una primera línea de tratamiento basada en platino. Los resultados demostraron que pembrolizumab reducía un 27% el riesgo de muerte frente a la quimioterapia. La mediana de SG fue de 10,3 meses en pembrolizumab, en comparación con los 7,4 meses de quimioterapia. La TRG fue de 21% para los pacientes con pembrolizumab y 11% en el brazo de quimioterapia. Además, la eficacia se comprobó con los datos de un segundo ensayo el KEYNOTE-052, en el que los pacientes con carcinoma urotelial no eran candidatos a terapia con quimioterapia.<sup>8</sup>
- *Cancer de pulmón no microcítico:* se comprobó su eficacia en esta línea de tratamiento gracias a los datos obtenidos en el ensayo clínico de KEYNOTE-024, que consiste en un estudio en fase III, aleatorizado con quimioterapia basada en platino, donde se demostró superioridad de pembrolizumab frente a la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, que expresen fuertemente PD-L1.<sup>10</sup> Pembrolizumab consiguió una mejora de 4,3 meses en la SLP además, el beneficio en SG también fue estadísticamente significativo, siendo 69,9% en el brazo de pembrolizumab vs el 54,2%. Hubo una elevada respuesta por parte de los pacientes que respondieron al tratamiento, con TRO del 48% vs 27,8% para pembrolizumab y quimioterapia respectivamente.<sup>10</sup>

- *Melanoma*: la eficacia de pembrolizumab para el tratamiento de melanoma se basa en de los datos obtenidos de los ensayos en fase III<sup>11</sup>. En un estudio de fase III<sup>12</sup> donde se comparaba pembrolizumab vs ipilimumab, en 834 pacientes con melanoma avanzado, se llevó a cabo la aleatorización con 10 mg/kg cada 2-3 semanas, o con 3mg/kg cada 3 semanas respectivamente. Se estratificó en función del estado funcional, la línea de tratamiento o la expresión de PD-L1. Pembrolizumab prolongó la supervivencia global (47,3%) frente a ipilimumab (26,5%), además de que se producían un menor número de reacciones adversas en pembrolizumab (13,3%) en comparación a ipilimumab (19,9%)<sup>12</sup>
- *Linfoma de Hodgkin clásico(LHc)*: la eficacia de pembrolizumab para el tratamiento de LHc se determinó en distintos estudios, uno de ellos es KEYNOTE-093, en el que se obtuvo una tasa de respuesta global del 65% y además el 48% de los pacientes lograron una remisión parcial<sup>13</sup>

## *2-NIVOLUMAB:*

### *Definición y mecanismo de acción:*

Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4(IgG4), que se une al receptor de muerte programada(PD-1) inhibiendo su unión a PDL-1 y PD-L2 por lo que va a aumentar la actividad de los linfocitos T, teniendo una respuesta antitumoral.

Además de aumentar la actividad de los linfocitos T, va hacer que las células cancerosas sean más vulnerables.

Se produce en células de ovario de hámster chino mediante tecnología recombinante de ADN.

La dosis recomendada de nivolumab es de 3mg/kg por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, y al igual que en el caso de pembrolizumab el tratamiento debe continuar hasta beneficio clínico o hasta que el paciente no tolere el tratamiento.

No se recomienda la escalada de dosis ni su reducción.<sup>14</sup>

### Indicaciones:

1. Cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa o no escamosa, localmente avanzado o metastásico, después de quimioterapia previa basada en platino.
2. Cáncer renal metastásico, después de tratamiento previo
3. Melanoma metastásico, en monoterapia o en combinación con ipilimumab, ya que en comparación con nivolumab en monoterapia, se ha establecido un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) para la combinación de ambos, solamente en pacientes con baja expresión de PD-L1 en el tumor
4. Linfoma de Hodgkin clásico, después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyético (TAPH) y de tratamiento con brentuximabvedotina
5. Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, indicado en monoterapia tras un tratamiento de quimioterapia.
6. Cáncer urotelial: en monoterapia indicado en pacientes adultos con carcinoma urotelial irreseccable localmente avanzado después de fracaso con platino.

El 31 de julio la FDA otorgó la aprobación de nivolumab para pacientes con cáncer metastásico-colorrectal, que tiene una de dos características genéticas específicas, que se denominan: alta inestabilidad microsatélite (MSI-H) y deficiencia para reparar discrepancias de ADN (dMMR). Pacientes cuya enfermedad avanza tras la quimioterapia.<sup>15</sup>

### Farmacocinética:

Presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10mg/kg. En relación al aclaramiento y la semivida fueron de 9,5ml/h y 26,7 días respectivamente. Se ve incrementado el aclaramiento con el aumento del peso corporal, por lo que la dosificación normalizada en función del peso, generó una concentración mínima aproximadamente uniforme en el estado estacionario a lo largo de un amplio rango de pesos (34-162kg).

Teniendo en cuenta las poblaciones especiales como en el caso de insuficiencia hepática o renal, el análisis farmacocinético mostró que no existían diferencias clínicamente significativas<sup>14</sup>

### Toxicidad:

Para llevar a cabo una evaluación de la toxicidad de nivolumab se administraron diferentes dosis en monos *Cynomolgus*, dos veces por semana durante 3 meses. No se obtuvieron efectos adversos característicos. Finalmente, en el estudio de toxicidad de 3 meses se observaron cambios en subpoblaciones de células T circulantes a 50mg/kg. Por lo que se concluyó que la dosis máxima tolerada fue de 50mg/kg, siendo esta 20 veces superior a la dosis recomendada en humanos.<sup>14</sup>

En relación a su potencial teratógeno no hay evidencias suficientes, pero en ensayos de animales al igual que en el caso de pembrolizumab, se ha visto que puede aumentar el riesgo de sufrir abortos prematuros.

### Seguridad y reacciones adversas:

El perfil de seguridad se basa en estudios realizados en 1800 pacientes, tratados con 3mg/kg de nivolumab en diferentes indicaciones

En los datos obtenidos en los ensayos de fase 2 y 3 en las diferentes indicaciones de melanoma, CPNM y carcinoma renal, aparecieron reacciones adversas de intensidad leve o moderada donde se administró una dosis de nivolumab de 3mg/kg, las reacciones adversas más frecuentes fueron: fatiga (34%), erupción cutánea (19%), diarrea (13%), náuseas (13%), disminución del apetito (10%)

Nivolumab se asocia generalmente a reacciones adversas inmunorelacionadas. La mayoría de estas reacciones adversas, incluyendo las graves, se resuelven después de un tratamiento con un inmunosupresor como corticoides, o con la suspensión de nivolumab.<sup>17,18,19</sup>

### Inmunogenicidad:

En los estudios de nivolumab llevados a cabo con dosis de 3mg/kg cada dos semanas, 30 pacientes desarrollaron anticuerpos frente al medicamento. Solo dos de ellos fueron considerados positivos persistentes. No hubo evidencias de alteración del perfil farmacocinético o del perfil de toxicidad, debido al desarrollo de estos anti-anticuerpos.

### Eficacia:

La eficacia de nivolumab ha sido probada por una serie de estudios, realizados en pacientes con distintos tipos de cáncer: melanoma, cáncer de pulmón no



microcítico de histología escamosa o no escamosa, y carcinoma de células renales.

- En relación a la eficacia de nivolumab en **melanoma**: los resultados se basan en ensayos de fase III, CheckMate066 y CheckMate037.

En el 066 se llevó a cabo un estudio aleatorizado de nivolumab o dacarbazina (DTIC) con 418 pacientes, que se estratificaron en función de la expresión de PD-L1 y extensión de la enfermedad. Se administró una dosis de 3mg/kg de nivolumab (n=210) cada 2 semanas y de DTIC (n=208) 1000mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. En este estudio se obtuvieron resultados clínicamente significativos de mejorías en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de nivolumab frente a dacarbazina, en aquellos pacientes con melanoma metastásico que no habían recibido tratamiento previo y que no presentaban mutación en BRAF.<sup>21</sup>

En otro estudio aleatorizado de fase III se llegó a la conclusión de la complementariedad de actividad en melanoma metastásico de ipilimumab (checkpointinhibitor CTLA-4) con nivolumab, ya que se vio mayor eficacia de tratamiento en combinación de nivolumab con ipilimumab que en monoterapia<sup>22</sup>.

- En el caso de la eficacia para el tratamiento de **carcinoma de células renales**, se llevó a cabo un estudio en fase III<sup>23</sup> en el que se aleatorizaron 821 pacientes, con nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas, vía intravenosa, frente a 10mg/día por vía oral de everolimus. Nivolumab demostró mayor supervivencia global en comparación a everolimus, y además se comprobó que la eficacia de nivolumab frente a everolimus era independiente de la expresión de PD-L1, obteniendo unos datos muy similares en pacientes con expresión de PD-L1 de los que no la presentaban.<sup>24</sup>

- En relación al tratamiento de **cáncer de pulmón** con nivolumab, hay que diferenciar CPNM de histología escamosa, con CPNM de histología no escamosa.

En el CPNM de histología *no escamosa*, la eficacia se evaluó con un estudio en fase III, aleatorizado, abierto<sup>25</sup>, en el que se obtuvieron datos estadísticamente significativos como fue, una mediana de supervivencia de nivolumab de 12,2 meses frente a 9,4 meses de docetaxel, todo ello independientemente de la expresión de PDL-1 y EGFR.

Con respecto a la eficacia de nivolumab en CPNM de histología *escamosa*, los datos se obtuvieron gracias a un estudio en fase III<sup>26</sup> en el que se aleatorizaba la administración de nivolumab y docetaxel en 272 pacientes en estadio IIIb o IV, que habían sido tratados previamente con platino. La mediana de supervivencia en el estudio fue de 9,2 meses en nivolumab frente a 6 meses de docetaxel, y el riesgo de muerte fue un 41% menor con nivolumab. Además, la tasa de respuesta fue del 20% en nivolumab frente a un 9% en docetaxel.

## **CONCLUSIÓN:**

Los anticuerpos monoclonales han sido una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento del cáncer. A través de su mecanismo de acción facilitan la eliminación del tumor, favoreciendo la acción del sistema inmunológico.

Pembrolizumab y nivolumab, han resultado ser muy eficaces en el tratamiento de segunda línea de distintos tipos de cáncer frente a los tratamientos convencionales.

Sin embargo, en diferentes estudios se ha visto, que los datos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de nivolumab, sugieren que el efecto de este podría retrasarse, por lo que el beneficio frente a la quimioterapia puede tardar de 2 a 3 meses. Esto se debe tener en cuenta en pacientes cuya enfermedad progrese rápidamente. A pesar de esto ha demostrado aumentar la SG frente a la quimioterapia.

Las reacciones adversas de ambos, suelen estar relacionadas con el sistema inmunitario, y la mayoría incluso las graves, se resuelven con un tratamiento inmunosupresor o la suspensión de la medicación.

Hay ocasiones en los que los anticuerpos monoclonales van a tener similar actividad antitumoral, como sucede en el caso de pembrolizumab y nivolumab en el tratamiento de melanoma. Por ello la elección de uno u otro será en función de criterios de eficiencia. Todo ello teniendo en cuenta que ambos se consideran superiores a la quimioterapia convencional.

Otra aplicación a tener en cuenta es el uso de anticuerpos monoclonales en combinación, como es en el caso de nivolumab asociado a ipilimumab para el tratamiento de melanoma avanzado.

La inmunoterapia se asocia a una mejora en la supervivencia global, duración de respuesta y tasa global de respuesta, en comparación con la quimioterapia. También en relación a los efectos adversos, de grado 3 o superior son menores en pacientes con inmunoterapia que en aquellos que reciben quimioterapia.<sup>27</sup>

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1-Inmunotherapy in malignant melanoma: a review. *DermatologiaCMQ*2012(2);123-138. Valeria LyzzeteDiazMolina, Amelia Peniche Castellanos, LeonelFierro, RosaMaria Ponce Olivera. Available at:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2012/dcm122h.pdf>

2-Estadificación del cáncer [Internet]. NationalCancerInstitute. 2018. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>

3-Inmunoterapia [Internet]. National Cancer Institute. 2018 Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>

4-National Cancer Institute. Vacunas contra el cancer. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/hoja-informativa-vacunas>

5-NationalCancerInstitute. (2018). *Diccionario de cáncer*. [online] Available at: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=772606>

6-Rotte A, Jin J, Lemaire V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. *Annals of Oncology*. 2017;.

7-Aggen D, Drake C. Biomarkersforimmunotherapy in bladdercancer: a moving target. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2017;5(1).

8--Ficha tecnica de Pembrolizumab

9-.National Cancer Institute. Pembrolizumab aprobación de la FDA en cáncer de estomago

<https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2017/estomago-cancer-fda-keytruda>

10.AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapuetico de pemblolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcitico en primera línea. IPT, 36/2017 VI. Octubre de 2017. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>

11-AEMPS:AgenciaEspañona de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de pembrolizumab (Keytruda) en el tratamiento de melanoma. IPT-

Pembrolizumab\_melanoma/VI/21012016.Disponible:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>

**12**CarolineRobert,M.D,Ph.D,JacobSchacter,M.D.Georgina.V.Long,AnaArance.Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma.New EnglandJournal of Medicine.April2015;371-2521-32.

**13**-Armand P, Shipp M, Ribrag V, Michot J, Zinzani P, Kuruvilla J et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(31):3733-3739.

**14**-Ficha tecnica de Nivolumab

**15**-NIH: Instituto nacional del cáncer. Nivolumab, [citado 5 de septiembre de 2017] disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2017/nivolumab-fda-colorrectal>

**16**-Monografía opdivo :

[https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph/OPDIVO\\_EN\\_PM.pdf](https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph/OPDIVO_EN_PM.pdf)

**17**-AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.Informe de Posicionamiento terapuetico de nivolumab (Opdivo) en carcinoma de celulas renales. IPT,15/2017.V2.Junio 2017. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-cancer-renal.pdf>

**18**-AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de nivolumab (Opdivo) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcitico de histología no escamosa. IPT,57/2016.VI. Noviembre 2016. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-cancer-pulmon-NMHNE.pdf>

**19**-AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de nivolumab(Opdivo) en melanoma. PI-Nivolumab\_melanoma/VI/21012016.Enero de 2016. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo.pdf>

**20**- Li X, Wang J, Yao Y, Yang L, Li Z, Yu C et al. Comparative efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor-related therapies for advanced melanoma: a Bayesian network analysis. Oncotarget. 2017;.

**21-**Robert C, Long G, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(4):320-330.

**22-**Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(13):1270-1271.

**23-**Monografía opdivo :

[https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph/OPDIVO\\_EN\\_PM.pdf](https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph/OPDIVO_EN_PM.pdf)

**24-** AEMPS:Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.Informe de Posicionamiento terapuetico de nivolumab (Opdivo) en carcinoma de celulas renales. IPT,15/2017.V2.Junio 2017. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-cancer-renal.pdf>

**25-**H.Borghaei,L.Paz-Ares.L.Horn,D.R.Sigel.M.Steins,N.E.Ready.Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer — *NEJM* [Internet]. *New England Journal of Medicine*.]

**26-**Julie Brahmer,M.D.Karen,L.Reckamp.M.D.PaulBaas,Lucio Crino.Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer — *NEJM* [Internet]. *New England Journal of Medicine*.

**27-**Ramos-Esquivel A, van der Laat A, Rojas-Vigott R, Juárez M, Corrales-Rodríguez L. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open*. 2017;2(3):e000236.