



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: NIVOLUMAB, NUEVO
ANTICUERPO MONOCLONAL PARA EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN
NO MICROCÍTICO**

Autor: Gonzalo Navarro Martínez de Abellanos

Tutor: María José Vicario Zubizarreta

Convocatoria: Febrero 2018

RESUMEN

El carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Las edades de aparición oscilan entre los 55 y los 75 años siendo los hombres los más afectados.

En 2015 se diagnosticaron 23.119 nuevos casos en hombres y 5.205 en mujeres en España, lo que lo convierte en el segundo cáncer con más frecuencia después del cáncer de próstata en hombres y el cáncer de mama en mujeres.

Dependiendo de las células afectadas en dicho cáncer se pueden distinguir dos grandes grupos: El carcinoma de células pequeñas o microcíticas y el carcinoma de células no microcíticas.

Diversos tratamientos están en uso para combatir dicha enfermedad. Uno de los más recientes es el Nivolumab (Opdivo®).

Nivolumab (opdivo®)

Nivolumab está indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa y no escamosa, localmente avanzado o metastásico en pacientes adultos. También está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado y para el carcinoma de células renales tras tratamiento previo. Se trata de 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 evitando que las células tumorales imiten a las células normales y puedan evitar su eliminación.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Como hemos visto anteriormente, el cáncer de pulmón se puede dividir en dos grandes grupos en función de las células afectadas:

Carcinomas de células pequeñas o microcíticos: Un 20% de los cánceres de pulmón son de este tipo. Se localiza preferentemente en la zona central de los pulmones, pudiendo comprimir vasos u órganos localizados en ese nivel (vena cava, etc.). Se caracterizan por su alta agresividad y crecimiento rápido.

Carcinomas no microcíticos: El cáncer de pulmón no microcítico es el tipo más común representando del 80 al 85% del total de casos de cáncer de pulmón. Dentro de este tipo, aparecen tres subtipos:

- Carcinoma escamoso: Es la variedad de cáncer broncopulmonar más frecuente en España, representando el 40% de los carcinomas no microcíticos. Suele localizarse en la parte central de los pulmones, y con frecuencia se necrosa en su interior y se asemeja a un absceso. Tiene un crecimiento relativamente lento.
- Adenocarcinoma: Representa el 30% de los carcinomas no microcíticos. Es el menos relacionado con el consumo de tabaco, pero aun así es más frecuente en fumadores. Suele aparecer más entre las mujeres y localizarse en zonas más periféricas de los pulmones, por lo que frecuentemente afecta a la pleura y pared torácica. En los últimos años, esta variante histológica ha cobrado especial interés al descubrirse que un subgrupo de pacientes tiene una alteración molecular (mutación del EGFR) que permite que estos pacientes sean tratados con fármacos de diana terapéutica. (Ensayo CA209057).
- Carcinoma de células grandes: Se denomina así por el tamaño de las células que lo componen. Es el tipo menos frecuente de los carcinomas broncopulmonares, representando el 10% de ellos.

De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Epidemiología, entre los hombres, el tumor que causó el mayor número de fallecimientos en España en 2014 fue el cáncer de pulmón, responsable de 17.173 fallecimientos. Afecta tanto a fumadores habituales como a personas que han sido fumadoras en algún momento de su vida.

Detección

Por lo general, los síntomas de cáncer del pulmón no aparecen hasta que la enfermedad ya se encuentra en una etapa avanzada. Muchas personas pueden confundirlos con otros problemas y esto retrasa el diagnóstico. Sin embargo, a veces, debido a pruebas realizadas para descubrir otras patologías, tales como neumonía o problemas cardiacos, se puede llegar a descubrir el problema en etapas tempranas.

Dicha detección consiste en el uso de pruebas o exámenes para diagnosticar una enfermedad en personas que no presentan síntomas. En los últimos años un innovador estudio conocido como Tomografía computarizada de baja dosis (LDCT) del tórax ha demostrado que se puede reducir la tasa de mortalidad pues detectan cualquier anomalía en la zona de estudio además de reducir en un 90% el aporte de radiación ionizante al paciente.

Tratamiento

Una vez detectado el cáncer de pulmón se procede al tratamiento, que varía en función del estadio en el que se encuentre la enfermedad.

La quimioterapia se puso de manifiesto a raíz de los estudios en los que se comparaba el tratamiento **con quimioterapia** basada en cisplatino y tratamiento de soporte frente al tratamiento de soporte **sin quimioterapia**. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global a favor del tratamiento quimioterápico.

Las líneas de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, tanto en monoterapia como en combinación, han sido múltiples entre los que destacan los derivados de platino (cisplatino y carboplatino), los taxanos (paclitaxel y docetaxel), vinorelbina, gemcitabina, etopósido y pemetrexed.

Ya en los últimos años se han producido avances muy significativos en el tratamiento del cáncer de pulmón, incorporando nuevos fármacos dirigidos a dianas específicas de las células tumorales. Es el caso de los nuevos anticuerpos monoclonales, como el Nivolumab (Opdivo®).

Anticuerpos monoclonales

El sistema inmunitario detecta y destruye los agentes que provocan las enfermedades, como las bacterias y los virus. De manera similar, este sistema puede eliminar las células dañadas o anormales, como las células cancerosas.

Un anticuerpo se adhiere a una molécula específica (antígeno) sobre la superficie de una célula problemática. Cuando se une al antígeno, sirve como un indicador para atraer a las moléculas que combaten las enfermedades (citoquinas, linfocitos T...) o como

un desencadenante que promueve la destrucción de las células mediante otros procesos del sistema inmunitario.

Los anticuerpos monoclonales son moléculas producidas en laboratorio diseñadas para servir como anticuerpos sustitutos que pueden restablecer, mejorar o imitar el ataque del sistema inmunitario a las células cancerosas. Están diseñados para unirse a los antígenos que, por lo general, son más numerosos en la superficie de las células cancerosas que en las células sanas.

Actualmente hay numerosos anticuerpos monoclonales que tienen utilidad terapéutica en muchas enfermedades como el cáncer, el rechazo de trasplantes de órganos, enfermedades autoinmunes etc. Como ejemplos de anticuerpos monoclonales aplicados en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico encontramos el **Bevacizumab (Avastin®)**, o el **Ramucirumab (Cyramza)**, que impiden la angiogénesis para evitar el crecimiento del tumor.

OBJETIVOS

Revisión bibliográfica del tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico con Nivolumab y estudio de los aspectos más importantes del mismo tales como la farmacología, eficacia y seguridad.

MATERIALES Y METODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica que ha implicado el uso de diversas fuentes.

La información de los aspectos más importantes del Nivolumab se obtuvo de la ficha técnica a través del Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Se utilizaron bases de datos como Pubmed y UpToDate y se revisaron las publicaciones y guías de práctica clínica de diferentes sociedades científicas como la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

RESULTADO Y DISCUSIÓN

En junio de 2015 fue aprobado por la AEMPS el uso de Nivolumab (Opdivo®) como nuevo fármaco para tratamiento de diversos tipos de cáncer.

Farmacología

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano (HuMAb) de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PDL1 y PD-L2. El receptor PD-1 se expresa en la superficie de linfocitos T, mientras que los PD-L1 y PD-L2 se expresan en la superficie tanto de células tumorales como de células presentadoras de antígenos infiltrados en el microambiente tumoral. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2 produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Indicaciones

Se puede aplicar en combinación con otros antitumorales o en monoterapia para el tratamiento de los siguientes tipos de cáncer:

- Melanoma avanzado
- Carcinoma urotelial
- Cáncer de células escamosas
- Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)
- Carcinoma de células renales
- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Posología

Opdivo debe ser prescrito únicamente por un médico y administrado bajo la supervisión de un personal sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes

oncológicos. Podemos diferenciar, como ya habíamos mencionado, el tratamiento en monoterapia y el tratamiento en combinación con otro antitumoral.

- En monoterapia la dosis recomendada de Nivolumab es 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.
- En combinación con ipilimumab la dosis recomendada es 1 mg/kg de Nivolumab, administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 3 semanas para las primeras 4 dosis en combinación con 3 mg/kg de ipilimumab administrados por vía intravenosa durante 90 minutos. Después se continúa con una segunda fase en la que se administran 3 mg/kg de Nivolumab por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas. La primera dosis de Nivolumab en monoterapia se debe administrar 3 semanas después de la última dosis de la combinación de Nivolumab e ipilimumab.

El tratamiento con Opdivo se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento. Se recomienda continuar el tratamiento en los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que dicha progresión se confirme. No se recomienda ni escalada ni reducción de la dosis.

Forma de preparación: (5)

Hay que garantizar una manipulación aséptica al preparar la perfusión. Se debe preparar en una campana de flujo laminar o una cabina de seguridad empleando las precauciones habituales para la manipulación segura de los agentes intravenosos.

Forma de administración: (2,4,5)

Se debe administrar en forma de perfusión intravenosa durante un periodo de tiempo de 60 minutos. No precisa de pre-medicación específica.

La dosis total necesaria de Nivolumab se puede administrar 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%).

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 . Dicha perfusión es compatible con contenedores de PVC y poliolefina, frascos de vidrio, equipos de perfusión de PVC y filtro en línea con membranas de poliétersulfona con tamaños de poro de 0,2 μm a 1,2 μm .

Farmacocinética: (4,5)

- *Absorción:* Se administra por vía intravenosa, por lo que su biodisponibilidad es del 100%.
- *Distribución:* La farmacocinética de nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10 mg/kg. La media geométrica de aclaramiento (CL) fue de 9,5 ml/h.

En cuanto a la semivida terminal y la exposición media, en el estado estable a 3mg/kg cada 2 semanas, fueron de 26,7 días, y 75,3 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente, de acuerdo con un análisis de FC poblacional.

El Aclaramiento 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).

- *Metabolismo:* No se ha caracterizado la ruta metabólica de Nivolumab. Se espera que se degrade por endocitosis en hepatocitos y células del sistema retículo-endotelial dando lugar a pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas.

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 del fármaco.

- *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.

En personas con disfunción renal tanto leve como moderada no se notaron diferencias notables. Para pacientes con alteración severa de la función renal (aclaramiento < 30), los datos obtenidos son escasos no pudiendo extraerse conclusiones y/o emitir recomendaciones válidas.

Se ha observado que en personas con disfunción hepática leve la administración de Nivolumab es segura, pero en aquellos con mayor grado, tanto moderado como severo hay limitaciones.

Reacciones adversas: (4,5)

Los pacientes se deben vigilar de forma continuada (como mínimo hasta 5 meses después de la última dosis) ya que se puede producir una reacción adversa con Nivolumab o con Nivolumab en combinación con ipilimumab en cualquier momento durante o después de la suspensión del tratamiento.

Cuando se trata de una combinación Nivolumab- Ipilimumab habrá que consultar la ficha técnica del último ya que se ha observado un mayor número de reacciones adversas inmunorrelacionadas con mayor frecuencia cuando se utiliza Nivolumab en combinación con ipilimumab que cuando se utiliza Nivolumab en monoterapia.

La mayoría de las reacciones adversas se resuelven con un tratamiento con corticosteroides.

A continuación, se presenta en forma de tablas los efectos adversos (EAs) más comunes observados en el desarrollo clínico del Nivolumab:

	Nivolumab Dose (mg/kg)								Total (N = 34)			
	1 (n = 18)				10 (n = 16)				All Grade		Grade 3-4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Any*	15	83.3	2	11.1	14	87.5	2	25.0	29	85.3	6	17.6
General disorders												
Fatigue	6	33.3	0	0.0	8	50.0	0	0.0	14	41.2	0	0.0
Pyrexia	2	11.1	0	0.0	1	6.3	0	0.0	3	8.8	0	0.0
Chills	0	0.0	0	0.0	2	12.5	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Influenza-like illness	2	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Thirst	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Skin and cutaneous tissue disorders												
Rash	7	38.9	0	0.0	2	12.5	0	0.0	9	26.5	0	0.0
Pruritus	4	22.2	0	0.0	2	12.5	1	6.3	6	17.6	1	2.9
Dry skin	3	16.7	0	0.0	1	6.3	0	0.0	4	11.8	0	0.0
GI disorders												
Diarrhea	5	27.8	0	0.0	1	6.3	0	0.0	6	17.6	0	0.0
Abdominal pain	2	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Dry mouth	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Nausea	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Investigations												
ALT increased	2	11.1	0	0.0	2	12.5	1	6.3	4	11.8	0	0.0
AST increased	0	0.0	0	0.0	2	12.5	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Blood alkaline phosphatase increased	0	0.0	0	0.0	2	12.5	1	6.3	2	5.9	1	2.9
Blood thyroid-stimulating hormone increased	0	0.0	0	0.0	2	12.5	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Hemoglobin decreased	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0
Weight decreased	1	5.6	0	0.0	1	6.3	0	0.0	2	5.9	0	0.0

Esta tabla nos muestra los efectos adversos que aparecieron en los pacientes tratados con Nivolumab. Se diferencian dos apartados; los pacientes tratados con 1mg/Kg y los pacientes que reciben 10 mg/Kg. Dependiendo de la dosis, el porcentaje de efectos adversos varía.

En los datos agrupados de Nivolumab con una dosis de 3 mg/kg en monoterapia en los diferentes tumores (n = 2.578) con un seguimiento mínimo de 2,3 a 28 meses, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: fatiga (30%), erupción cutánea (17%), prurito (13%), diarrea (13%) y náuseas (12%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2). En CPNM no se han identificado nuevas señales de seguridad, con un seguimiento mínimo de 24 meses.

Dentro de los efectos adversos de grado 3 y 4 encontramos prurito y un aumento de la fosfatasa alcalina de la sangre.

Seguridad: (4,5)

El perfil de seguridad de Nivolumab cuando se analiza comparativamente con otras opciones disponibles en este contexto es favorable para el primero. Tanto por el menor número de reacciones adversas, así como la gravedad de las mismas.

Como hecho diferencial están los efectos adversos relacionados con la inmunidad, que, a pesar de su baja frecuencia merecen una especial atención por sus potenciales consecuencias si no se interviene de forma temprana sobre ellos.

Hay que considerar una serie de poblaciones especiales a la hora de aplicar el tratamiento, ya que la seguridad de este se puede ver afectada:

- *Población pediátrica:* La seguridad y eficacia de nivolumab en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida hasta la fecha no existiendo datos en este grupo.
- *Población geriátrica:* No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad y se estima que esta población está bien representada en el estudio [119 pacientes mayores de 65 años recibieron Nivolumab]. No se han reportado diferencias en seguridad o eficacia en pacientes mayores o menores de 65 años. El subgrupo de pacientes mayores de 75 años está escasamente recogido en los ensayos realizados, con solo 34 pacientes habiendo recibido Nivolumab lo cual dificulta establecer conclusiones precisas.

- *Función renal alterada:* El efecto de una función renal alterada en el aclaramiento de Nivolumab se ha evaluado en estudios farmacocinéticos con pacientes con disfunción leve (aclaramiento 60-90 ml/min), moderada (aclaramiento 30-60 ml/min) y severa (aclaramiento 15-30 ml/min), comparándolos con población normal (aclaramiento > 90 ml/min). No se observaron diferencias notables entre pacientes con disfunción leve y moderada frente a aquellos con aclaramiento normal no requiriéndose en estos casos ajuste de dosis. Los datos para pacientes con alteración severa de la función renal (aclaramiento < 30) son escasos no pudiendo extraerse conclusiones y/o emitir recomendaciones válidas.
- *Disfunción hepática:* Nivolumab puede administrarse con seguridad en pacientes con disfunción hepática leve. Sin embargo, la administración de Nivolumab en pacientes con disfunción moderada-severa debería ser con precaución.

Eficacia

La eficacia de Nivolumab en el tratamiento del CPNM no escamoso avanzado se basa, entre otros, en dos ensayos de fase III, el estudio CA209017 de histología escamosa y el ensayo (CA209057 de histología no escamosa. Estos dos ensayos tuvieron lugar en 2015.

Cáncer de Pulmón No Microcítico de histología escamosa

El primer ensayo se realizó para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa (CPNM). Este cáncer representa alrededor del 30% de todos los casos de cáncer de pulmón no microcítico.

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a Docetaxel: (CA209017) (3,4,5,7,8)

Se evaluó la seguridad y eficacia de Nivolumab 3 mg/kg para el tratamiento del CPNM de histología escamosa. Se trata de un ensayo de fase 3 aleatorizado y abierto.

Se incluyeron en este estudio pacientes, con 18 años de edad o mayores, que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante o después de un régimen

de quimioterapia basado en un doblete de platino y que, además, observaban un aumento en la escala ECOG de 0 a 1. Esta escala mide el nivel de calidad de vida, donde 0 es la calidad de aquella persona asintomática y dispuesta a realizar su vida diaria, y 1, donde el paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos. También se incluyeron los pacientes con independencia de la expresión de PD-L1 en el tumor.

Se excluyeron de este ensayo pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, o metástasis cerebrales activas. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si neurológicamente habían vuelto al valor basal como mínimo 2 semanas antes del reclutamiento, y si habían terminado el tratamiento con corticosteroides.

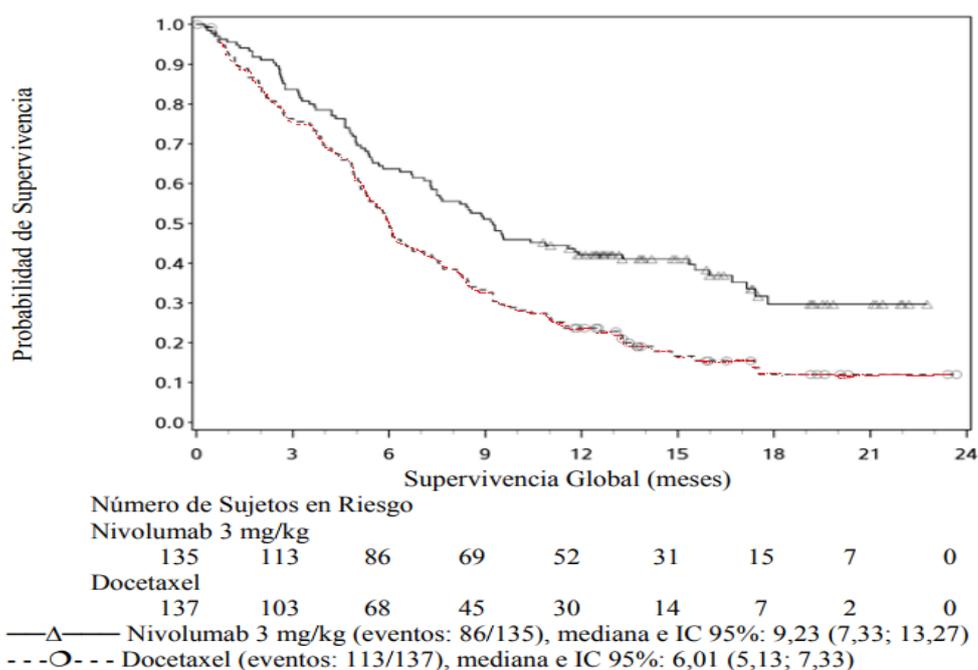
De este modo, hubo un total de 272 pacientes que, de forma aleatoria recibieron o nivolumab 3 mg/kg (n=135) administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas o docetaxel 75 mg/m² (n=137) de forma intravenosa cada 3 semanas. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado.

En ambos grupos las características fueron similares. La media de edad fue de 63 años, con un rango entre 39-85 años. Hubo un 44% \geq 65 años de edad y 11% \geq 75 años de edad. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (93%) y varones (76%). El nivel basal del estado funcional ECOG fue 0 (24%) o 1 (76%).

El objetivo primario del estudio fue la **supervivencia global** o SG (es el tiempo desde la aleatorización hasta el fallecimiento del paciente por cualquier causa) y los objetivos secundarios fueron la **supervivencia libre de progresión** o SLP (es el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión o la muerte por cualquier causa) y la **tasa de respuesta global** o TRG. Además, se evaluó la mejoría en los síntomas, el estatus de salud global utilizando la media de la Escala de Síntomas de Cáncer de Pulmón (ESCP), la duración de respuesta y el tiempo hasta la progresión de los síntomas.

Resultados del ensayo clínico: (3,4,5)

- Supervivencia Global: Se observó beneficio en la supervivencia independientemente de que los pacientes se hubiesen clasificado como PD-L1 positivo o PD-L1 negativo (la expresión de PD-L1 en la membrana del tumor, estará por encima del límite de 1%, 5% o 10%).



En la gráfica se puede ver como la supervivencia global del docetaxel (línea roja) es inferior cuanto más avanza el tiempo lo cual nos indica cierta eficacia en el tratamiento con Opdivo.

A pesar de estos datos, este ensayo incluyó un número limitado de pacientes ≥ 75 años de edad (11 en el grupo de Nivolumab y 18 en el grupo de docetaxel). Nivolumab demostró numéricamente menos efecto sobre la SG (HR = 1,85), SLP (HR = 1,76) y TLG (9,1% vs. 16,7%). Debido al pequeño tamaño de muestra, no pueden sacarse conclusiones definitivas de estos datos.

En cuanto a los resultados de eficacia:

	NIVOLUMAB (n = 135)	DOCETAXEL (n = 137)
Supervivencia global (SG)	110 (81,4%)	128 (93,4%)
Respuesta objetiva confirmada	20,0%	8,8%
Mediana de la duración de la respuesta (meses)	25,2 (2,9–30,4)	8,4 (1,4 –18,0)
Mediana del tiempo hasta respuesta (Meses)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
Supervivencia libre de progresión (SPL) (eventos)	105 (77,8%)	122 (89,1%)

El seguimiento de este ensayo fue de 24,2 meses.

La Escala de Síntomas de Cáncer de Pulmón (ESCP) fue similar entre el grupo de Nivolumab (18,5%) y el grupo de docetaxel (21,2%). Sin embargo, el porcentaje observado en la supervivencia global, el cual representa el riesgo relativo de muerte, queda reducido en los pacientes tratados con Nivolumab en vez de docetaxel. (4,5)

La medida de la escala visual análoga (EQ-VAS) aumentó en el tiempo para ambos grupos de tratamiento.

Hay que mencionar que en este ensayo 6 pacientes aleatorios (un 4% del total), que estaban recibiendo docetaxel como tratamiento, cambiaron al tratamiento con Nivolumab en un momento aleatorio.

Cáncer de Pulmón No Microcítico de histología no escamosa

Es el segundo ensayo que se realizó. Este tipo de cáncer representa aproximadamente el 70% de los casos de CPNM.

Ensayo de fase 3 aleatorizado frente a docetaxel (CA209057) (1,3,4,5,7,8)

De igual manera que en el ensayo anterior, se evaluó la eficacia y seguridad del Nivolumab con dosis de 3 mg/kg para el tratamiento del CPNM de histología no escamosa avanzado o metastásico mediante un ensayo fase 3, aleatorizado y abierto (CA209057).

El ensayo incluyó pacientes (con 18 años o mayores) que experimentaban una progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento de quimioterapia tratado con platino, que podría estar incluido en el tratamiento de mantenimiento. Además, se incluyeron aquellos pacientes con un estado funcional ECOG de 0 ó 1. No se tuvo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor a la hora de incluir los pacientes en el ensayo.

Una de las diferencias con respecto al ensayo anteriormente mencionado, aparte de ser pacientes con histología escamosa, es que se permitió una línea adicional de tratamiento con ITK (Inhibidores de Tirosinkinasa) para aquellos pacientes con una mutación conocida como EGFR o translocación de ALK.

La mutación de EGFR, por sus siglas en inglés Epidermal Growth Factor Receptor, representa una subpoblación de pacientes con unas características clínicas y de respuesta al tratamiento diferente de aquellos que no presentan dichas mutaciones. Dichas variaciones en la respuesta pueden ser desde un aumento de sensibilidad al tratamiento dirigido contra estas alteraciones génicas, como mutaciones que confieren resistencia a los mismos tratamientos.

Los pacientes con enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial sintomática, o metástasis cerebrales activas se excluyeron de este ensayo. No obstante, los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si, neurológicamente habían recuperado su valor basal como mínimo 2 semanas antes del reclutamiento, y si habían terminado el tratamiento con corticosteroides o si recibían tratamiento con una dosis estable de prednisona.

Antes del ensayo y antes de la aleatorización, se recogieron muestras de forma sistemática de tejido tumoral con el fin de realizar análisis de eficacia planificados con

anterioridad según la expresión de PD-L1 en el tumor para ver la influencia de éste en el cáncer. La expresión de PD-L1 en el tumor se midió usando el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

Después de los procesos de selección de pacientes, se obtuvo un total de 582 pacientes. Fueron aleatorizados para recibir Nivolumab 3 mg/kg administrado de forma intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas (n = 292) o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas (n = 290). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta que el tratamiento no fue tolerado.

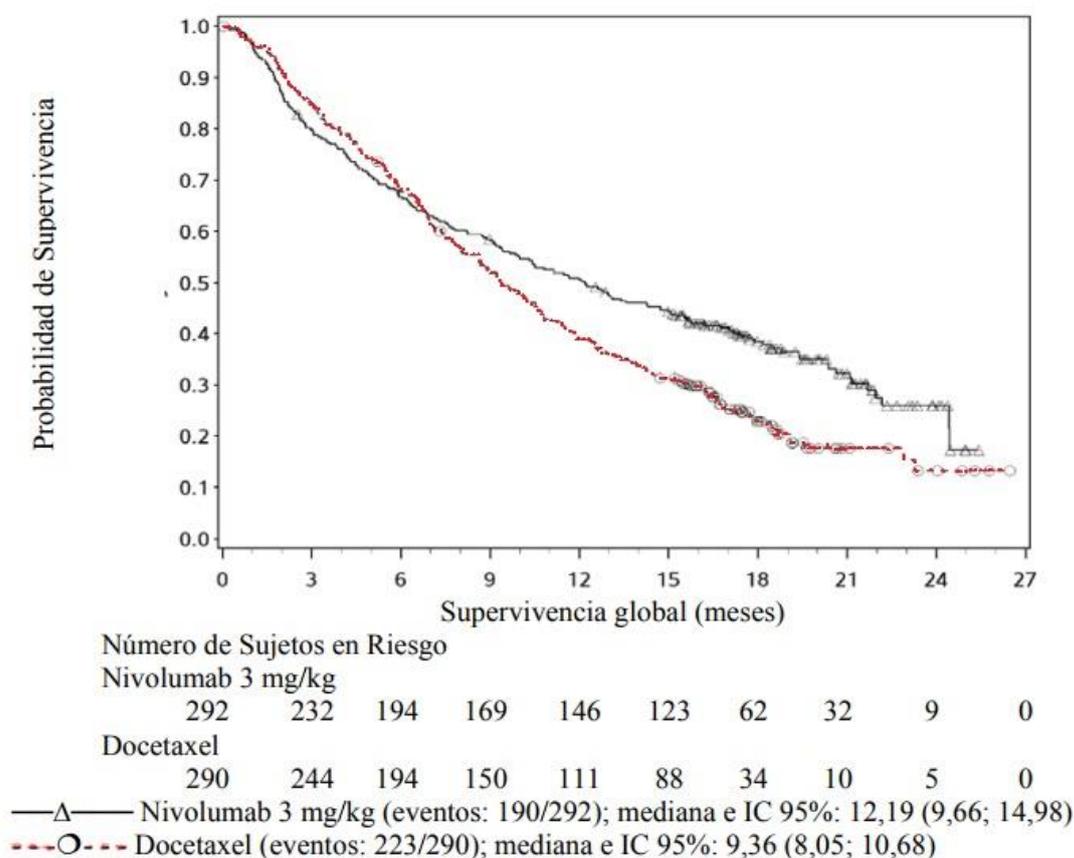
La mediana de edad fue de 62 años (rango: 21 a 85) con un 34% \geq 65 años y un 7% \geq 75 años. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (92%) y varones (55%). El nivel basal del estado funcional ECOG fue 0 (31%) o 1 (69%). Un dato muy importante es que el setenta y nueve por ciento de los pacientes eran exfumadores o fumadores.

El primer objetivo de eficacia del ensayo fue valorar la **supervivencia global** y los objetivos secundarios fueron la **Supervivencia libre de progresión, SLP** y la **tasa de respuesta objetiva, TRO**. Estas evaluaciones se realizaron siguiendo los criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, en sus siglas en inglés, RECIST), versión 1.1.

Además, se realizaron análisis adicionales de subgrupos preespecificados para evaluar la eficacia de la expresión de PD-L1 en el tumor a niveles de 1%, 5% y 10%. Sin embargo, debido al pequeño tamaño de muestra dentro del intervalo de expresión de PD-L1, los datos recogidos no fueron incluidos en los análisis preespecificados.

Resultados del ensayo clínico: (4,5)

Curvas de Kaplan-Meier de SG



Una mayor proporción de pacientes fallecieron dentro de los 3 primeros meses en el brazo de Nivolumab (59/292; 20,2%), observable en la ligera bajada en la gráfica, en comparación con el grupo de docetaxel (44/290; 15,2%). Los resultados de un análisis indicaron que los pacientes tratados con Nivolumab con características de peor pronóstico cuando se combinó con baja o ninguna expresión de PD-L1 en el tumor pueden estar en mayor riesgo de muerte dentro de los primeros 3 meses de tratamiento.

Analizamos la curva de supervivencia global donde el ensayo demostró aumento estadísticamente significativo en la SG en los pacientes aleatorizados en el brazo de Nivolumab comparado con el de docetaxel. Los datos fueron recogidos en un análisis intermedio del ensayo, a los 13,2 meses, siendo el periodo completo del ensayo de 24,2 meses.

Se observaron 413 eventos. De los 292 pacientes iniciales tratados con Nivolumab, hubo 190 pacientes fallecidos mientras que de los 290 tratados con docetaxel,

223 pacientes fallecieron. Un 77% de fallecidos con respecto a Nivolumab que le corresponde un 65%. Esto supone una 12% menos de muertes con Nivolumab lo que denota una gran mejoría en el tratamiento.

Para los demás resultados de eficacia los representamos en la siguiente tabla:

	Nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
Supervivencia Global	228 (78,1%)	247 (85,1%)
Respuesta objetiva confirmada	19,2%	12,4%
Mediana del tiempo de la respuesta (meses)	2,10	2,61
Mediana de la duración de la respuesta	17,2	5,6
Supervivencia libre de progresión	11,9	1,0

En este ensayo también hubo un cambio de tratamiento por parte de 16 pacientes aleatorizados. Cambiaron de tratamiento con docetaxel a Nivolumab. Estos datos se han tenido en cuenta en la tabla de eficacia anterior.

El riesgo de muerte fue inferior con el Nivolumab, así como el tiempo de respuesta al tratamiento. La duración de la respuesta aumentó y la supervivencia también.

Se midió la expresión cuantificable de PD-L1 en el tumor en el 79% de los pacientes del grupo de Nivolumab y en el 77% de los pacientes del grupo de docetaxel. Estos niveles de expresión en el tumor fueron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento (Nivolumab vs. Docetaxel) en cada nivel de expresión de PD-L1 tumoral predefinido, en $\geq 1\%$ (53% vs. 55%), $\geq 5\%$ (41% vs. 38%) o $\geq 10\%$ (37% vs. 35%).

La siguiente tabla interrelaciona la tasa de respuesta objetiva con la expresión de PD-L1 en el tumor:

Expresión PD-L1	Nivolumab	Docetaxel
TRO según la expresión de PD-L1 en el tumor		
<1%	10/108 (9,3%)	15/101 (14,9%)
≥1%	38/123 (30,9%)	15/123 (12,2%)
≥1% a <10%	6/37 (16,2%)	5/ 44 (11,4%)
≥10% a <50%	5/20 (25,0%)	7/33 (21,2%)
≥50%	27/66 (40,9%)	3/46 (6,5%)

El aumento de la expresión de PD-L1 se asoció con una mayor Tasa de Respuesta Objetiva. En comparación con la población general, la media de la duración de la respuesta fue superior con Nivolumab vs. docetaxel en pacientes sin expresión de PD-L1 (18,3 meses vs. 5,6 meses) que en pacientes con expresión de PD-L1 (16,0 meses vs. 5,6 meses). (4,5)

Los pacientes con expresión de PD-L1 en el tumor de cualquier nivel en el grupo de Nivolumab demostraron una mayor probabilidad de aumento de la supervivencia en comparación con docetaxel.

La siguiente tabla nos indica la relación que hay entre la supervivencia global y la expresión de PD-L1 en el tumor, donde se puede observar que en los pacientes tratados con Nivolumab, cuanto mayor es la expresión de PD-L1, mayor supervivencia hay y menor es el porcentaje de muerte. En cambio, en el brazo del docetaxel, la mayor o menor expresión de PD-L1 no tuvo una mayor significancia a la hora de hablar de supervivencia.

Expresión PD-L1	Nivolumab	Docetaxel
SG según la expresión de PD-L1 en el tumor (nº eventos/nº pacientes)		
<1%	77/108	75/101
≥1%	68/123	93/123
≥1% a <10%	27/37	30/44
≥10% a <50%	11/20	26/33
≥50%	30/66	37/46

En los análisis de subgrupos, no se muestra beneficio en la supervivencia para los pacientes que nunca habían sido fumadores o cuyos tumores aportaban mutaciones activadoras del EGFR; sin embargo, debido al pequeño número de pacientes, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos datos.

CONCLUSIÓN (3,4,5,7)

Nivolumab es el primer fármaco de un nuevo grupo terapéutico (inhibidores de las vías de control de los linfocitos a través del bloqueo de la interacción PD-1 con PDL1-L2) que muestra eficacia en el cáncer de pulmón no microcítico, tanto de histología escamosa como de no escamosa.

Se presenta como un fármaco que aporta un beneficio en las respuestas objetivas y una mejora de la supervivencia global en comparación con los fármacos previamente disponibles, los cuales proporcionaban una supervivencia libre de progresión de inferior magnitud, así como unas tasas de respuesta netamente inferiores. Los datos sustentan su recomendación como monoterapia en pacientes adultos en base a los resultados de los estudios de fase III CA209017 y CA209057.

El perfil de seguridad de Nivolumab es también favorable en relación a sus competidores y apropiado para las poblaciones diana por lo que se posiciona como tratamiento de elección aprobado por el FDA y EMA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional del Cáncer
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (AEMPS). Ficha técnica del nivolumab (opdivo®). Ministerio de Sanidad, de Servicios Sociales e Igualdad, departamento de medicamentos de uso humano.
3. US Food and Drugs Administration (FDA)
4. Sociedad Española de Oncología Médica. Informe SEOM de evaluación de fármaco (opdivo®).
5. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Ficha técnica del opdivo®
6. American Cancer Society
7. The New England Journal of Medicine
8. Critical Trials. Study of BMS-936558 (Nivolumab) Compared to Docetaxel in Previously Treated Metastatic Non-squamous NSCLC