



NIVOLUMAB, NUEVO ANTICUERPO MONOCLONAL PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

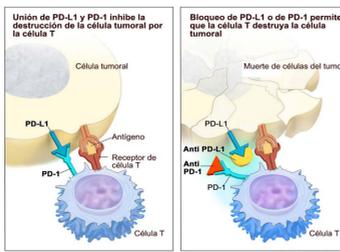
REALIZADO POR: NAVARRO MARTÍNEZ DE ABELLANOSA, GONZALO

INTRODUCCIÓN

- En 2014 causó el mayor número de fallecimientos (17.113) según el Instituto Nacional de Epidemiología.
- Se distinguen dos grandes grupos:
 - 1) **Carcinoma de células microcíticas:** El 20% son de este tipo. Rápido crecimiento y agresividad.
 - 2) **Carcinoma de células no microcíticas:** Representa del 80 al 85% del total de casos. Se divide en tres subtipos:
 - **Carcinoma escamoso:** El más frecuente en España. Un 40%
 - **Adenocarcinoma:** Representa el 30%. Predomina en mujeres. Se ha descubierto una alteración molecular en pacientes que permite que sean tratados con otros fármacos diana.
 - **Carcinoma de Células grandes:** El menos predominante, con un 10%.
- **Detección:** Nueva técnica, Tomografía computarizada de baja dosis del tórax (LDCT) reduce mortalidad y aportación de radiación ionizante en un 90%.
- **Tratamiento:** Se probó un tratamiento quimioterápico frente a tratamiento de soporte y se vio la efectividad el primero.
- **Las líneas de tratamiento** han sido múltiples. Destacan el Cisplatino, Carboplatino, Paclitaxel, Docetaxel.
- **Anticuerpo monoclonal** producido en el laboratorio para unirse a antígenos de células cancerosas. Como ejemplos aparecen el Bevacizumab (Avastin®) o el Ramucirumab (Cyramza).

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.

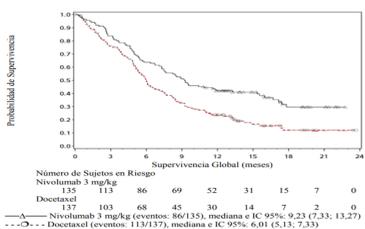


METODOLOGIA

- Los aspectos más importantes del Nivolumab se han buscado en la ficha técnica proporcionada por la AEMPS.
- Se utilizaron bases de datos como Pubmed y UpToDate.
- Se revisaron las publicaciones y guías de práctica clínica de diferentes sociedades científicas como la SEOM y la SEFH.

RESULTADOS

- Nivolumab es un anticuerpo monoclonal. Se une al receptor PD-1 (linfocitos T) y evita la unión con PD-L1 (células tumorales) y así la acción inmunitaria continúa.
- Se estudió del Nivolumab todos sus aspectos como: farmacología, posología, forma de preparación y administración, farmacocinética, reacciones adversas, seguridad y eficacia.
- Se tuvieron en cuenta dos ensayos de fase III con Nivolumab:
 - **Ensayo aleatorizado frente a docetaxel de histología escamosa:**
 - Un total de 272 pacientes fueron seleccionados.
 - 135 personas recibieron Nivolumab 3mg/kg y 137 recibieron docetaxel 75mg/m².
 - Los objetivos fueron la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta y el tiempo hasta la progresión de los síntomas.



Resultados:

- De los 135 pacientes tratados con Nivolumab hubo 86 fallecidos mientras que con el docetaxel los 137 pacientes iniciales no lograron sobrevivir.

	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)	6,4 (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 riesgo relativo de muerte queda reducido con el Nivolumab.
- La SPL aumenta pues el nº de eventos es menor en el Nivolumab.

CONCLUSIONES

- Nivolumab, primer fármaco inhibidor de la interacción PD-1/PDL1/L2 con eficacia en el cáncer de pulmón no microcítico.
- Según los ensayos realizados mejora la SG, SLP y la tasa de respuesta en comparación con los fármacos previos lo cual lo hace apto para su uso en monoterapia.
- El perfil de seguridad es favorable, apropiado para las poblaciones diana y aprobado por la FDA y EMA.

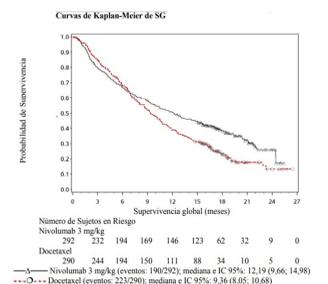
RESULTADOS

Ensayo aleatorizado frente a docetaxel de histología no escamosa:

- Un total de 582 pacientes seleccionados.
- Hubo una línea adicional de tratamiento con ITK a aquellos pacientes con una mutación conocida como EGFR.
- 292 pacientes tratados con Nivolumab 3mg/kg y 290 con docetaxel 75mg/m².

Resultados:

- La SG de Nivolumab fue menor en los 3 primeros meses pero al final del ensayo (24,2 meses) se incrementó.
- Se observaron 413 eventos. De 292 pacientes tratados con Nivolumab, hubo 190 pacientes fallecidos mientras que de los 290 tratados con docetaxel, 223 pacientes fallecieron.
- Un 12% menos de muertes los tratados con Nivolumab.
- 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.



	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

- El aumento de la expresión de PD-L1 se asoció con una mayor Tasa de Respuesta Objetiva.

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

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%)

- Cuanto mayor es la expresión de PDL-1 en el brazo de Nivolumab, mayor es su SG, mientras que los pacientes del brazo de docetaxel la mayor o menor expresión no es relevante.

BIBLIOGRAFIA

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