



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-NIVOLUMAB/V1/23022016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa

Fecha de publicación: 23 de febrero de 2016

El carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. La edad media de aparición del cáncer de pulmón oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (1).

En España en 2012, se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón, lo que representa el 16,9% de los tumores entre los hombres y el 5,7% entre las mujeres (2). La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes/año, y es superior a la tasa ajustada mundial (3,4). En el caso de las mujeres la tasa de incidencia ajustada (11,3 por cada 100.000 habitantes/año) se sitúa algo por debajo de la tasa ajustada mundial (13,5 por cada 100.000 habitantes/año).

Las cifras absolutas de mortalidad por cáncer de pulmón en España vienen aumentando desde la década de los años 50 (3), aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido. En el año 2012 se registraron 21.118 muertes a causa de cáncer de pulmón. La tasa de mortalidad ajustada en varones asciende a 40,3 por cada 100.000 habitantes/año, siendo menor en el caso de las mujeres (8 por cada 100.000 habitantes/año) (2).

En función de su histología, los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón) y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón. Los CPNM pueden clasificarse a su vez en escamosos (aproximadamente el 30% de todos los CPNM (5)) y no escamosos. La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (6).

Los pacientes diagnosticados de CPNM en estadio avanzado tienen mal pronóstico, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 9-13%, y con medianas de supervivencia de 9-12 meses.

Las terapias de elección de pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se han centrado tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino, demostrando una ganancia hasta ahora modesta en supervivencia global (SG), calidad de vida y control de síntomas en pacientes con buen estado funcional (PS 0-1)(7).

Las alternativas de tratamiento para pacientes con CPNM escamoso que progresan tras una primera línea de tratamiento son limitadas. Durante los últimos 15 años, docetaxel (8) ha sido el estándar de tratamiento del CPNM escamoso en segunda línea, con una mediana de duración de respuesta de aproximadamente 6 meses y una mediana de SG de 6-10 meses y una tasa de SG al año aproximadamente del 30%.

Para aquellos pacientes que progresan tras docetaxel, los agentes citotóxicos clásicos, como carboplatino, paclitaxel, gemcitabina,

vinorelbina o etopósido tienen una eficacia muy pobre, según los datos publicados (9,10), con una tasa de respuesta objetiva entre el 2,3% (9) y 8,8% (10), una SG de 4 (9)-4,8 (10) meses y una tasa de SG al año de 5,5% (9).

NIVOLUMAB (OPDIVO®)

Nivolumab está indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en pacientes adultos (11).

Nivolumab se presenta como un concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión.

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

No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Farmacología (11)

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 PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos podrían ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral, 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 PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Eficacia

La eficacia de nivolumab en el tratamiento del CPNM escamoso avanzado se basa fundamentalmente en tres estudios (12) los estudios CA2090003 (MDX1106-03) (13), CheckMate CA209017 (14) y CheckMate CA209063 (15).

Estudio CA2090003 (12,13)

El estudio CA2090003 (12,13) fue un ensayo fase I, abierto, de escalada de dosis en varios tipos de tumores sólidos, incluido el CPNM. De los 306 pacientes incluidos en el estudio, 43 tenían CPNM escamoso y recibieron nivolumab a dosis de 1 mg/kg, 3 mg/kg ó 10 mg/kg, durante un máximo de 24 semanas (13) (los resultados finales de eficacia fueron evaluables en 18 de estos pacientes). A la vista de los resultados obtenidos, con una tasa de respuesta objetiva del 24%, se eligió la dosis de 3 mg/kg para futuros estudios.

Estudio CheckMate CA209017 (12,14)

Se trata de un ensayo fase 3, aleatorizado y abierto. Se incluyeron pacientes adultos que habían experimentado progresión de la enfermedad durante o después de un régimen de quimioterapia basado en un doblete de platino y un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 1. Los pacientes se incluyeron independientemente de su estatus PD-L1. Se excluyeron de este estudio los pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebrales activas y pacientes que hubieran recibido inmunosupresores sistémicos antes de su entrada en el estudio. Los pacientes se

estratificaron según si habían recibido o no paclitaxel previamente y según región geográfica.

Se aleatorizaron un total de 272 pacientes a recibir nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas (n = 135) o docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas (n = 137). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta la aparición toxicidad inaceptable. Las evaluaciones del tumor se realizaron según los "Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos" (RECIST) versión 1.1, a las 9 semanas desde la aleatorización y posteriormente cada 6 semanas. La variable principal fue la SG y las variables secundarias fueron Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) y SLP, evaluadas por el investigador. También se evaluaron la mejoría en los síntomas y el estado de salud global mediante el índice de carga sintomática media de la Escala de Síntomas de Cáncer de Pulmón (LCSS, del inglés "Lung Cancer Symptom Scale") y el componente EQ-5D (utilizando tanto el índice de utilidad como la escala visual análoga (EQ-5D EVA), respectivamente.

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 63 años (rango: 39-85), con 44% de pacientes ≥65 años de edad y 11% ≥75 años de edad. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (93%) y varones (76%). El 80% presentaban estadio IV de la enfermedad, con un nivel basal de estado funcional (ECOG) 1 en el 76% de los pacientes y de 0 en el 24%. El 31% de pacientes habían notificado enfermedad progresiva como mejor respuesta a su régimen de tratamiento previo más reciente.

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 1.

El beneficio en SG también se demostró en los distintos subgrupos de pacientes, con la excepción de localización geográfica (se observó un efecto algo menor en el subgrupo "resto del mundo", localizaciones distintas de países UE y EE.UU.) y edad. Con respecto a este último subgrupo, en pacientes ≥ 75 años, se observó un efecto numéricamente menor en SG (HR = 1,85; IC 95%: 0,76; 4,51), SLP (HR = 1,76; IC 95%: 0,77; 4,05) y TRO (9,1% vs 16,7%), en comparación con los resultados de la población global. Sin embargo el tamaño reducido de este subgrupo de pacientes (11 en el grupo de nivolumab y 18 en el grupo de docetaxel) no permite sacar conclusiones definitivas de estos datos. Se observó beneficio en la supervivencia independientemente de que el estatus PD-L1 fuese positivo o negativo. El papel de la expresión de PD-L1 como biomarcador no está claro actualmente.

La mejora de la tasa que relaciona síntomas y enfermedad, medida con la escala LCSS a las 12 semanas, fue similar entre el grupo de nivolumab (20 %) y el grupo de docetaxel (21,9%). El EQ-5D EVA medio aumentó en el tiempo para ambos grupos de tratamiento, indicando un mejor estatus de salud global para los pacientes que permanecieron en tratamiento, reduciéndose progresivamente en los pacientes tratados con docetaxel a partir de la semana 30.

Estudio CheckMate CA209063(12,15)

El estudio CA209063 fue un ensayo fase II de un solo brazo de tratamiento, abierto, realizado en 117 pacientes con CPNM escamoso avanzado que habían recibido dos o más líneas de tratamiento previo. Los criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los del estudio CheckMate CA209017. El 65% de los pacientes incluidos había recibido 3 o más líneas previas de tratamiento y en la mayoría de ellos la mejor respuesta a tratamientos previos había sido la de progresión, lo cual indica que se trataba de una población de pacientes refractaria.

El tratamiento con nivolumab 3mg/kg demostró una tasa de respuesta global de 14,5% (IC 95%: 8,7-22,2%), una mediana de SG de 8,21 meses (IC 95%: 6,05-10,9 meses) y una mediana de SLP

(medida por RECIST versión 1.1) de 1,87 meses (IC 95%: 1,77-3,15 meses). La tasa estimada de supervivencia a 1-año fue del 41%.

Tabla 1: Resultados de eficacia (CheckMate CA209017) (11, 12)

	nivolumab (n = 135)	docetaxel (n = 137)
Supervivencia global		
Eventos	86 (63,7)	113 (82,5)
Tasa de riesgo (hazard ratio)		0,59
IC del 96,85%I		(0,43; 0,81)
valor-p		0,0002
Mediana (IC 95%) meses	9,23 (7,33; 13,27)	6,01 (5,13; 7,33)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	42,1 (33,7; 50,3)	23,7 (16,9; 31,1)
Respuesta objetiva confirmada		
(IC 95%)	(13,6;27,7)	(4,6; 14,8)
Odds ratio (IC 95%)		2,64 (1,27; 5,49)
valor-p		0,0083
Respuesta completa (RC)	1 (0,7%)	0
Respuesta parcial (RP)	26 (19,3%)	12 (8,8%)
Enfermedad Estable (EE)	39 (28,9%)	47 (34,3%)
Mediana de la duración de la respuesta		
Meses (rango)	No alcanzada (2,9 - 20,5 ⁺)	8,4 (1,4 ⁺ - 15,2 ⁺)
Mediana del tiempo hasta respuesta		
Meses (rango)	2,2 (1,6 - 11,8)	2,1 (1,8 - 9,5)
Supervivencia libre de progresión		
Eventos	105 (77,8)	122 (89,1)
Tasa de riesgo (hazard ratio)		0,62
IC 95%		(0,47; 0,81)
valor-p		< 0,0004
Mediana (IC 95%) (meses)	3,48 (2,14; 4,86)	2,83 (2,10; 3,52)
Tasa (IC 95%) a 12 meses	20,8 (14,0; 28,4)	6,4 (2,9; 11,8)

Seguridad

Nivolumab se asocia generalmente a reacciones adversas inmuno-relacionadas. La mayoría de éstas, incluyendo reacciones graves, se resuelven después de iniciarse un tratamiento médico adecuado (con corticoides o inmunosupresión) o de la suspensión de nivolumab.

El perfil de seguridad de nivolumab se basa en aproximadamente 1800 pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en diferentes indicaciones (12).

En los datos agrupados de dos ensayos de fase 2 y 3 en CPNM (CheckMate CA209017 y CheckMate CA209063), las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10%) fueron fatiga (33%), disminución del apetito (15%), y náuseas (12%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada (Grado 1 ó 2).

Respecto a docetaxel (ensayo en fase III), nivolumab y docetaxel presentaron una incidencia similar de efectos adversos 97% en los pacientes de ambos grupos. Sin embargo, nivolumab se asoció con una menor incidencia de RAM ≥ grado 3 (51 vs 73%), efectos adversos graves (47 vs 54%) y efectos adversos que ocasionaron el abandono del tratamiento (11 vs 20%).

A continuación se describen los hallazgos observados en los estudios CheckMate CA209017 y CheckMate CA209063.

Neumonitis inmuno-relacionada

La incidencia global de neumonitis fue 5,2% (13/248), notificándose casos de Grado 2 y de Grado 3 en un 2,8% (7/248) y 1,6% (4/248) de pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta su aparición fue 11,6 semanas (rango: 2,6-85,1). Once pacientes recibieron dosis altas de corticosteroides y 8 pacientes, incluyendo los 4 pacientes con Grado 3, requirieron la suspensión permanente de nivolumab debido a la neumonitis. La resolución se produjo en todos los pacientes, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 3,9 semanas (rango: 0,6-13,4).

No se notificaron casos de neumonitis inmuno-relacionada grado ≥ 4 (12).

Colitis inmuno-relacionada

La incidencia de diarrea o colitis fue 9,3% (23/248). Se notificaron casos de Grado 2 y de Grado 3 en 2% (5/248) y 1,6% (4/248) de pacientes, respectivamente y no se notificaron casos de Grado 4 ó 5.

La mediana del tiempo hasta su aparición fue 5,6 semanas (rango: 0,1-91). Tres pacientes, incluyendo 2 pacientes con un caso de Grado 3, recibieron dosis altas de corticosteroides y un paciente requirió la suspensión permanente de nivolumab debido a la diarrea de Grado 3. La resolución se produjo en 19 pacientes (83%), con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2 semanas (rango: 0,1-31).

Hepatitis inmuno-relacionada

La incidencia de alteraciones en las pruebas de función hepática fue baja (1,2%, 3/248 pacientes), siendo la mayoría de intensidad leves (<grado 2). La mediana de tiempo hasta su aparición fue 25,1 semanas (rango: 4,1-31,1). Ninguno de estos pacientes recibió dosis altas de corticosteroides y un paciente requirió la suspensión permanente de nivolumab (elevación de Grado 2 en las transaminasas). La resolución se produjo en 2 de los 3 pacientes (67%) con una mediana de tiempo hasta la resolución de 4,1 semanas (rango: 2,9 a +22,3).

No se notificaron casos grado ≥ 4 en el grupo de trastornos hepáticos (12).

Nefritis e insuficiencia renal inmuno-relacionadas

La incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 3,2% (8/248). Se notificaron casos de Grado 2 y de Grado 3 en un 1,2% (3/248) y 0,4% (1/248) de pacientes, respectivamente y no se notificaron casos de Grado 4 ó 5 de nefritis o insuficiencia renal en estos ensayos.

La mediana de tiempo hasta su aparición fue 10,5 semanas (rango: 2,1-27). Dos pacientes (uno de ellos con nefritis tubulointersticial Grado 3), recibieron dosis altas de corticosteroides. La resolución se produjo en la mayoría de pacientes (71%), incluyendo el caso de Grado 3, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 5,9 semanas (rango: 0,7 a +37,6).

Endocrinopatías inmuno-relacionadas

La incidencia de trastornos tiroideos fue 4,4% (11/248), notificándose casos de Grado 2 en 3,6% (9/248) de pacientes. La incidencia de insuficiencia suprarrenal fue baja (0,4%, 1/248; Grado 3) y no se notificaron casos de hipofisitis, diabetes mellitus o cetoacidosis diabética en estos ensayos.

La mediana de tiempo hasta la aparición de estas endocrinopatías fue 17,8 semanas (rango: 6,1-33,1). Tres pacientes incluyendo, un paciente con insuficiencia suprarrenal de Grado 3, recibió dosis altas de corticosteroides y el caso de Grado 3 requirió además la suspensión permanente de nivolumab. La resolución se produjo en 6 pacientes (50%) con una mediana del tiempo hasta resolución de 20,6 semanas (0,4 a +47,6). No se notificaron casos grado ≥ 4 en el grupo de trastornos tiroideos (12).

Erupción cutánea inmuno-relacionada

La incidencia de erupción cutánea fue 12,1% (30/248). Se notificaron casos de Grado 2 y de Grado 3 con baja frecuencia (1,6% y 0,8% de pacientes, respectivamente) y no se notificaron erupciones cutáneas de Grado 4 ó 5.

La mediana de tiempo hasta su aparición fue 8,1 semanas (rango: 0,3-51,9). Ningún caso requirió dosis altas de corticosteroides y dos pacientes (1 con erupción cutánea de Grado 2 y 1 con erupción cutánea de Grado 3) requirieron la interrupción permanente de nivolumab. La resolución se produjo en 24 pacientes (83%), incluyendo los dos pacientes con un caso de Grado 3, con una mediana del tiempo hasta resolución de 5,7 semanas (rango: 0,1 a +46,9).

Reacciones a la perfusión

La incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 1,6% (4/248). Se reportó una reacción anafiláctica de Grado 3 y una reacción de hipersensibilidad de Grado 4, cada una en 1 paciente; ambos casos condujeron a la suspensión del medicamento y se resolvieron con tratamiento.

Anomalías de laboratorio

La proporción de pacientes que experimentó una anomalía de laboratorio de Grado 3 ó 4 fue la siguiente: 13,2% para la disminución de linfocitos, 9% para hiponatremia, 2,9% para hipercalcemia e hiperpotasemia, 2,5% para la disminución de hemoglobina (todas de Grado 3), 2% para hipopotasemia, 1,6% para la disminución en el recuento absoluto de neutrófilos, 1,3% para hipomagnesemia, 1,2% para hipocalcemia, 0,8% para la elevación de la bilirrubina total y 0,4% para elevación de la AST, disminución del recuento de plaquetas, hipermagnesemia e hipernatremia. No hubo empeoramiento a toxicidad de Grado 3 ó 4 en las elevaciones de ALT, elevación de la fosfatasa alcalina ni elevación de creatinina.

En el ensayo CheckMate CA209017, la hipercalcemia fue notificada más frecuentemente en el grupo de nivolumab (31/130, 24%) que en el grupo de docetaxel (9/124, 7%). Se desconoce la causa exacta. Aunque no se notificó hiperparatiroidismo en este estudio, se podría considerar hiperparatiroidismo inmunorrelacionado, especialmente si se asocia con hipofosfatemia (notificada en 6 pacientes hipercalcémicos, en el estudio).

Inmunogenicidad

Al igual que ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria a nivolumab. De los 497 pacientes que se trataron con nivolumab 3 mg/kg, cada dos semanas y evaluables para la presencia de anticuerpos anti-medicamento, en 51 (10,3%) pacientes se detectaron anticuerpos anti-medicamento. Solo 4 pacientes (0,8%) fueron considerados positivos persistentes. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en solo 5 (1%) de las muestras positivas para anticuerpos anti-medicamento. No hubo evidencias de alteración del perfil farmacocinético o del perfil de toxicidad asociada al desarrollo de anticuerpos anti-medicamento.

DISCUSIÓN

Tradicionalmente, el estándar de tratamiento del CPNM escamoso tras la progresión después de un doblete con platino ha sido docetaxel (8). Los resultados obtenidos con nivolumab en el tratamiento de CPNM en segunda línea y posteriores se consideran relevantes, ya que nivolumab es el primer agente que ha demostrado superioridad frente a docetaxel en términos de SG.

Segunda línea

En el estudio CheckMate CA209017, el tratamiento con nivolumab en segunda línea resultó en una ganancia en SG de 3,22 meses (mediana) y una tasa de SG a los 12 meses del 42,1% para nivolumab, frente al 23,7% para docetaxel. Este estudio además puso de manifiesto una mayor actividad antitumoral de nivolumab, con un 20% de los pacientes tratados en los que se observó una reducción del tamaño del tumor, frente a un 8,8% de los tratados con docetaxel, junto con una mayor duración de la respuesta (>20,5 meses vs. 8,4 meses, para nivolumab y docetaxel, respectivamente) (12). Con respecto a SLP, nivolumab fue superior a docetaxel, con unas medianas de 3,48 meses y 2,83 meses, respectivamente. La tasa de SLP a los 12 meses fue también superior para nivolumab, con 20,8% en comparación con 6,4% para docetaxel.

Estos resultados ponen de manifiesto la actividad antitumoral de nivolumab, la cual se traduce en un retraso en la progresión del tumor y en un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados

con nivolumab en segunda línea, en un contexto clínico donde hay pocas alternativas. Es posible que esta actividad esté infraestimada, ya que se han descrito fenómenos de pseudoprogresión con la inmunoterapia (16).

En relación a los análisis de subgrupos del estudio CheckMate CA209017, tanto en términos de SG como de SLP, los resultados fueron congruentes en los subgrupos analizados (edad, sexo, raza). Los resultados en pacientes mayores de 75 años parecen indicar un beneficio incierto en este subgrupo. Este hecho podría explicarse por el número reducido de pacientes (11 en nivolumab, 18 en docetaxel) que se incluyeron en el estudio. Sin embargo, representa una limitación del estudio, ya que en nuestro medio, el 51% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen más de 70 años (3). Por otra parte, en el subgrupo de los pacientes entre 65 y 75 años (33,3%), los resultados son comparables con los del resto de la población (12).

Por otra parte, en el estudio pivotal se excluyeron pacientes con un estado funcional (ECOG) mayor de 1. Esta exclusión no es infrecuente en estudios de estas características, sobre todo teniendo en cuenta que dicho subgrupo de pacientes (con ECOG>1) difícilmente podrían ser candidatos al comparador (docetaxel), debido a su importante toxicidad.

Tercera línea y posteriores

Los pacientes que progresan tras dos líneas de tratamiento disponen de escasas opciones de tratamiento, cuyos resultados, además, son poco alentadores. En una serie de casos publicada (9), la tasa de respuesta objetiva para pacientes en tercera línea fue del 2,3%, con una mediana de SG de 4 meses y una tasa a 1 año de SG del 5,5%. En este contexto clínico, los resultados del estudio CheckMate CA209063 apoyan que nivolumab posee actividad antitumoral también en pacientes que han recibido más de dos líneas de tratamiento, con una tasa de respuesta del 14,5%, una mediana de SG de 8,21 meses (IC 95%: 6,05-10,9 meses) y una tasa estimada de supervivencia a 1-año del 41% (12).

Para poder posicionar nivolumab en el tratamiento del CPNM escamoso avanzado previamente tratado, es necesario considerar las alternativas existentes. Las terapias dirigidas, como los inhibidores del EGFR (erlotinib, gefitinib o afatinib) y los inhibidores de ALK (crizotinib, ceritinib), se han posicionado como opciones terapéuticas para el subgrupo de pacientes cuyo tumor expresa estas mutaciones específicas.

La incidencia de mutaciones EGFR en CPNM (todas histologías) es de aproximadamente el 10% en pacientes de raza blanca. Sin embargo, es una mutación altamente infrecuente en la histología escamosa (17), por lo que el uso de inhibidores EGFR es limitado.

En un estudio publicado (18) que compara erlotinib frente a placebo en pacientes con CPNM (todas histologías) previamente tratados, se observó un aumento de SG con erlotinib de 2 meses (0,7 HR 95% CI 0,58- 0,85, p <0,001) para la población general del estudio. En otros dos estudios publicados (19, 20) sobre el uso de inhibidores de EGFR en poblaciones no seleccionadas, los cuales incluyeron entre un 25% y un 38% de los pacientes con CPNM escamoso, tanto erlotinib como gefitinib demostraron no inferioridad frente a docetaxel en la población total de estudio. Sin embargo, en los análisis por subgrupos, el beneficio para las histologías distintas al adenocarcinoma y para la ausencia de mutación EFGR fue mucho más reducido o a favor de docetaxel.

En pacientes con CPNM avanzado y positivos para el gen EFGR no mutado, un estudio publicado (21) comparó erlotinib con quimioterapia estándar en segunda línea (docetaxel). Aproximadamente el 25% de los pacientes incluidos en el estudio tenía CPNM escamoso. Los resultados tanto en SG (medianas de 8,2 y 5,4 meses, para docetaxel y erlotinib, respectivamente) como en

SLP (medianas de 2,9 y 2,4 meses para docetaxel y erlotinib, respectivamente) demostraron la superioridad de docetaxel.

En un estudio recientemente publicado (22) en el que se compara afatinib con erlotinib como tratamientos de segunda línea de CPNM, se objetiva un aumento en SG para afatinib con respecto a erlotinib (mediana de SG 7,9 meses [IC95% 7,2–8,7] vs 6,8 meses [5,9–7,8], respectivamente; HR 0,81 [IC95% 0,69–0,95], p=0,0077). Los resultados de SLP, variable principal del estudio (mediana de SLP 2,6 meses [IC95% 2,0–2,9] vs 1,9 meses [1,9–2,1]; HR 0,81 [IC95% 0,69–0,96], p=0,0103) y control de la enfermedad también favorecen ligeramente al grupo de tratamiento de afatinib, así como la actividad antitumoral medida según criterios RECIST 1.1 (5,5% vs 2,8% y 10,8% vs 4% según comité independiente e investigador respectivamente).

La presencia de translocaciones ALK es aproximadamente del 5% en CPNM, la mayoría asociadas a adenocarcinomas (histología no escamosa).

En el perfil de toxicidad de nivolumab destacan las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario como las más frecuentemente relacionadas con el tratamiento. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se suelen resolver después de iniciar el tratamiento médico adecuado (con corticoides a altas dosis u otros inmunosupresores) o tras suspender definitivamente el tratamiento con nivolumab. Entre las reacciones adversas descritas más frecuentemente ($\geq 1/10$) encontramos fatiga (33%), disminución del apetito (15%), y náuseas (12%), siendo la mayoría de ellas de gravedad leve o moderada (11). Entre los efectos adversos grado 3 debidos a la etiología inmunológica se encuentran la colitis, la neumonitis y la nefritis.

CONCLUSIÓN

Nivolumab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM escamoso localmente avanzado o metastásico, previamente tratados. Nivolumab ha demostrado aumentar la supervivencia global frente a la quimioterapia con docetaxel, usada tradicionalmente tras la progresión después de una primera línea basada en un doblete de platino.

Por lo tanto, según los datos disponibles y las alternativas terapéuticas existentes, nivolumab se posiciona como una opción de tratamiento superior a docetaxel en CPNM escamoso localmente avanzado o metastásico previamente tratado, con un perfil de seguridad diferente, pero manejable desde el punto de vista clínico.

La evidencia de nivolumab en terceras líneas de tratamiento y posteriores es limitada.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez realizado el análisis económico, incluyendo análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario, no se considera necesario modificar el posicionamiento de nivolumab en cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa.

REFERENCIAS

1. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012.
2. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>

3. Sánchez De Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. Arch Bronconeumol. Julio de 2009;45(7):341-8.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346: 92–98.
5. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. J Thorac Oncol 2012;7(5):924-33
6. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. Oncogene 2012;31:4811-14
7. Scagliotti, F. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2002; 20:4285-4291.
8. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii27-39. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/08/11/annonc.mdu199.full.pdf>
9. Massarelli E, Andre F, Liu DD, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 39:55-61.
10. Scartozzi M, Mazzanti P, Giampieri R, et al. Clinical predictive factors for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving third-line therapy: Selecting the unselectable? Lung Cancer. 2010; 68:433-37.
11. Ficha técnica de nivolumab BMS. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003840/WC500190648.pdf. Acceso: Septiembre 2015.
12. European Public Assessment Report de nivolumab BMS. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003840/WC500190651.pdf. Acceso: Septiembre 2015.
13. Topalian S et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti–PD-1 Antibody in Cancer N Engl J Med. 2012 June 28; 366(26): 2443–2454.
14. Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373:123-35.
15. Rizvi N 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: 257–65.
16. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, Ramaiya NH. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. AJR Am J Roentgenol. 2012 Apr; 198(4):737-45.
17. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. Clin Cancer Res 2012; 18: 1167–1176.
18. Shepard F et al. Erlotinib in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2005;353:123-32.
19. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2012; 13: 300–308.
20. Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated nonsmall-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372: 1809–1818.
21. Garassino et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013; 14 (10): 981-8.
22. Soria JC et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial Lancet Oncol. 2015 Aug;16(8):897-907.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

Concepción Payares Herrera

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.