



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico de histología no escamosa

IPT, 57/2016. V1

Fecha de publicación: 28 de noviembre de 2016<sup>†</sup>

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 histología escamosa y no escamosa. La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (5).

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 en 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)(6).

Las alternativas de tratamiento para pacientes con CPNM no escamoso que progresan tras una primera línea de tratamiento incluyen docetaxel como tratamiento estándar, junto con pemetrexed, erlotinib y afatinib como otras alternativas disponibles (7-12).

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de julio de 2016

## NIVOLUMAB (OPDIVO<sup>®</sup>)

Nivolumab está indicado para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa y no escamosa, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa basada en platino en pacientes adultos. También está indicado para el tratamiento de melanoma avanzado (irresecable o metastásico) y para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo, en adultos. Nivolumab se presenta como un concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión (13).

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

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 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 infiltradas 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 (13,14).

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 no escamoso avanzado se basa principalmente en un ensayo pivotal de fase III, el estudio CA209057 (14, 15) y en un estudio de fase I como soporte, el estudio CA2090003 (14).

#### Estudio CA209057, CheckMate 057 (13, 14, 15)

Se trata de un ensayo pivotal de 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 con un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 a 1. Los pacientes se incluyeron independientemente de su expresión de PD-L1. Los pacientes se estratificaron según si habían recibido o no tratamiento de mantenimiento previamente y según si se trataba de segunda o tercera línea de tratamiento (pacientes con mutación EGFR o reordenamiento/translocación de ALK). Se excluyeron de este estudio los pacientes con enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o metástasis cerebrales sin tratar y paquellas que hubieran recibido inmunosupresores sistémicos, docetaxel o agentes anti-checkpoint antes de su entrada en el estudio.

Se aleatorizaron un total de 582 pacientes a recibir nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas (n = 292) o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (n = 290). El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta la aparición de 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 supervivencia global (SG) y las variables secundarias fueron Tasa de Respuesta Objetiva (TRO)

y supervivencia libre de progresión (SLP), evaluadas por el investigador. También se evaluaron SG y TRO en función de la expresión PD-L1 basal (análisis de subgrupos pre-especificados).

**Tabla 1. Resultados de eficacia (Estudio CA209057) (13, 14)**

	nivolumab (n = 292)	docetaxel (n = 290)
<b>Análisis intermedio preespecificado</b>		
<b>Supervivencia global</b>		
Eventos (%)	190 (65,1%)	223 (76,9%)
Hazard ratio <sup>a</sup> (IC 95,92%)	0,73 (0,59; 0,89)	
valor-p <sup>b</sup>	0,0015	
Mediana (IC 95%) meses	12,19 (9,66; 14,98)	9,36 (8,05; 10,68)
Tasa (IC 95%) a los 12 meses	50,5 (44,6; 56,1)	39,0 (33,3; 44,6)
<b>Respuesta objetiva confirmada</b>		
(IC 95%)	56 (19,2%) (14,8; 24,2)	36 (12,4%) (8,8; 16,8)
Odds ratio (IC 95%)	1,68 (1,07; 2,64)	
valor-p	0,0246	
Respuesta completa (RC)	4 (1,4%)	1 (0,3%)
Respuesta parcial (RP)	52 (17,8%)	35 (12,1%)
Enfermedad estable (EE)	74 (25,3%)	122 (42,1%)
<b>Mediana de la duración de la respuesta</b>		
Meses (rango)	17,15 (1,8; 22,6 <sup>c</sup> )	5,55 (1,2 <sup>c</sup> ; 15,2 <sup>c</sup> )
<b>Mediana del tiempo de la respuesta</b>		
Meses (rango)	2,10 (1,2; 8,6)	2,61 (1,4; 6,3)
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Eventos	234 (80,1%)	245 (84,5%)
Hazard ratio	0,92	
IC 95%	(0,77; 1,11)	
valor-p	0,3932	
Mediana (IC 95%) (meses)	2,33 (2,17; 3,32)	4,21 (3,45; 4,86)
Tasa (IC 95%) a los 12 meses	18,5 (14,1; 23,4)	8,1 (5,1; 12,0)

<sup>a</sup> Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.

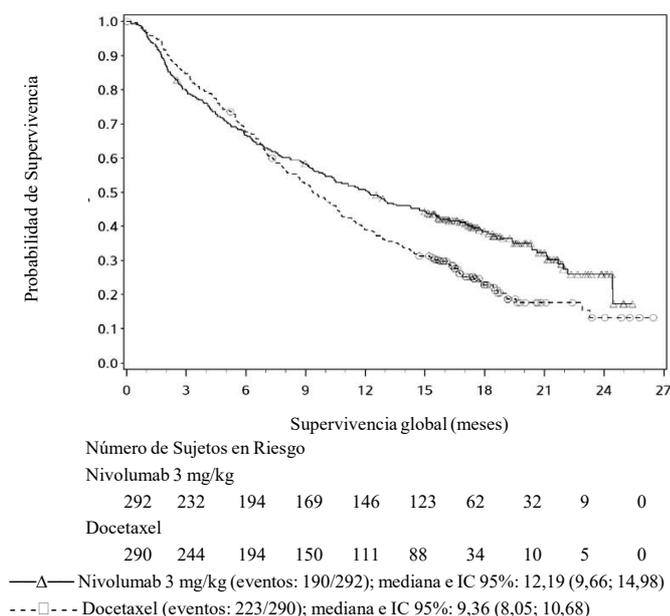
<sup>b</sup> Valor-p se obtiene a partir de una prueba de log-rank estratificada por tratamiento de mantenimiento previo y la línea del tratamiento; el correspondiente nivel O'Brien-Fleming de significación que limita la eficacia es 0,0408.

<sup>c</sup> "+" Indica una observación censurada.

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 62 años (rango: 21-85), con 41,8% de pacientes  $\geq 65$  años de edad y 7,4%  $\geq 75$  años de edad. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (91,6%) y varones (54,8%). El 92,4% presentaban estadio IV de la enfermedad, con un nivel basal de estado funcional (ECOG) 1 en el 68,9% de los pacientes y de 0 en el 30,8%. La mayoría de pacientes (60%) no había recibido tratamiento de mantenimiento previo y el 88,5% había recibido el tratamiento del estudio como segunda línea.

Los resultados globales de eficacia se muestran en la tabla 1.

**Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de SG (CA209057) (13)**



Un 24% de los pacientes tratados con nivolumab recibieron docetaxel tras la progresión de su enfermedad, mientras que no hubo cruce de pacientes de docetaxel a nivolumab (14).

Durante la evaluación se observó una mayor frecuencia de muertes en el grupo tratado con nivolumab en los primeros 6 meses de tratamiento, tal y como indican las curvas de SG (figura 1). Se realizaron análisis exploratorios (tabla 2) que sugirieron que los pacientes tratados con nivolumab en los que estén presentes ciertos factores indicativos de peor pronóstico o enfermedad agresiva (ECOG 1, <3 meses desde el último tratamiento y "progresión" como mejor respuesta al tratamiento previo), junto con baja expresión PD-L1 pueden experimentar muerte temprana (<3 meses) más frecuentemente en comparación con docetaxel (14).

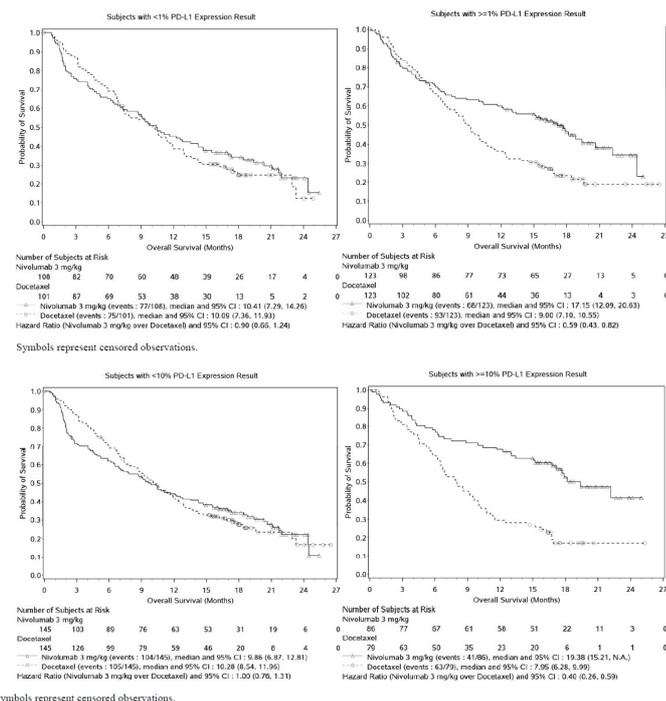
**Tabla 2. Análisis multivariante de factores predictores de muerte temprana (<3 meses) (14)**

Covariate	Model 1: PD-L1 <1% vs $\geq 1\%$		Model 2: PD-L1 <5% vs $\geq 5\%$		Model 3: PD-L1 <10% vs $\geq 10\%$		Model 4: PD-L1 <50% vs $\geq 50\%$	
	Odds Ratio (95% CI)	P-Value	Odds Ratio (95% CI)	P-Value	Odds Ratio (95% CI)	P-Value	Odds Ratio (95% CI)	P-Value
<b>Interaction</b>								
Treatment x PD-L1 (X%)		0,2535		0,0224		0,0064		0,0002
Treatment x ECOG		0,0179		0,0182		0,0186		0,0164
Nivolumab vs Docetaxel for:								
PD-L1 $\geq X\%$ & ECOG 0	0,40 (0,12, 1,35)		0,22 (0,06, 0,84)		0,17 (0,04, 0,66)		0,06 (0,01, 0,29)	
PD-L1 $\geq X\%$ & ECOG 1	1,72 (0,84, 3,52)		0,95 (0,39, 2,30)		0,72 (0,28, 1,85)		0,26 (0,07, 0,92)	
PD-L1 <X% & ECOG 0	0,69 (0,20, 2,45)		0,83 (0,25, 2,76)		0,88 (0,27, 2,89)		0,90 (0,28, 2,93)	
PD-L1 <X% & ECOG 1	3,01 (1,36, 6,66)		3,63 (1,82, 7,22)		3,80 (1,93, 7,49)		4,06 (2,15, 7,66)	
PD-L1 Non-Q & ECOG 0	0,25 (0,06, 1,01)		0,25 (0,06, 1,01)		0,25 (0,06, 1,01)		0,24 (0,06, 0,98)	
PD-L1 Non-Q & ECOG 1	1,08 (0,39, 3,02)		1,07 (0,38, 3,01)		1,08 (0,38, 3,02)		1,07 (0,38, 3,01)	
<b>Time Since Last Treatment:</b>								
<3 Months vs $\geq 3$ Months	1,85 (1,10, 3,12)	0,0209	1,89 (1,12, 3,21)	0,0180	1,91 (1,13, 3,25)	0,0164	1,86 (1,09, 3,17)	0,0225
<b>Best Response to Prior Treatment:</b> 2,09 (1,31, 3,32) 0,0019 2,17 (1,36, 3,47) 0,0012 2,14 (1,34, 3,42) 0,0016 2,20 (1,37, 3,54) 0,0011								
<b>PD vs Other</b>								

Abbreviations: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, Non-Q: non-quantifiable, PD: disease progression, PD-L1: programmed death ligand-1

Asimismo, en pacientes con CPNM no escamoso se ha observado una posible asociación entre el grado de expresión de PD-L1 y el beneficio producido por nivolumab (figura 2). Los resultados de TRO y SG en función de la expresión PD-L1 se presentan en la tabla 3.

**Figura 2. Curvas Kaplan-Meier de SG según la expresión basal de PD-L1 (Estudio CA209057) (15)**



**Tabla 3. Resultados de eficacia en función del estatus PD-L1 (13, 14).**

Expresión de PD-L1	nivolumab	docetaxel	
	<b>TRO según la expresión de PD-L1 en el tumor</b>		<b>Odds Ratio (IC 95%)</b>
<1%	10/108 (9,3%) IC 95%: 4,5; 16,4	15/101 (14,9%) IC 95%: 8,6; 23,3	0,59 (0,22; 1,48)
≥1%	38/123 (30,9%) IC 95%: 22,9; 39,9	15/123 (12,2%) IC 95%: 7,0; 19,3	3,22 (1,60; 6,71)
≥1% a <10% <sup>a</sup>	6/37 (16,2%) IC 95%: 6,2; 32,0	5/44 (11,4%) IC 95%: 3,8; 24,6	1,51 (0,35; 6,85)
≥10% a <50% <sup>a</sup>	5/20 (25,0%) IC 95%: 8,7; 49,1	7/33 (21,2%) IC 95%: 9,0; 38,9	1,24 (0,26; 5,48)
≥50% <sup>a</sup>	27/66 (40,9%) IC 95%: 29,0; 53,7	3/46 (6,5%) IC 95%: 1,4; 17,9	9,92 (2,68; 54,09)
	<b>SG según la expresión de PD-L1 en el tumor</b>		<b>Hazard Ratio no estratificado (IC 95%)</b>
<1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66; 1,24)
≥1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43; 0,82)
≥1% a <10% <sup>a</sup>	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79; 2,24)
≥10% a <50% <sup>a</sup>	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30; 1,23)
≥50% <sup>a</sup>	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20; 0,53)

<sup>a</sup> Los resultados del análisis post-hoc deben ser interpretados con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra de los subgrupos y a que en el momento del análisis, el test PD-L1 IHC 28-8 pharmDx no estaba validado analíticamente para los niveles de expresión del 10% o 50%

Con respecto al análisis por subgrupos, los resultados en SG favorecieron a nivolumab en la mayoría de subgrupos predefinidos, excepto en los pacientes con mutación EGFR [HR 1,18 (IC95% 0,69–2,00)], en no fumadores [HR 1,02 (IC95% 0,64–1,61)] y pacientes que habían recibido nivolumab en 3ª línea [HR 1,34 (IC95% 0,73–2,43)]. Sin embargo, debido al número reducido de pacientes, no es posible extraer conclusiones definitivas.

#### Estudio CA209003 (16)

El estudio CA209003 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, 74% tenían CPNM no escamoso y recibieron nivolumab a dosis de 1 mg/ kg, 3 mg/ kg o 10 mg/ kg, durante un máximo de 24 semanas (14). Un 58,1% de los pacientes (n=43), habían recibido ≥3 líneas previas de tratamiento, siendo una población muy pre-tratada y en una estadio avanzado de la enfermedad. La SG fue de 10,1 meses (mediana) y la tasa de respuesta objetiva del 12% (los resultados de eficacia fueron evaluables en 56 de los 73 pacientes) (16).

#### 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 (13, 14).

En los datos agrupados de los ensayos de fase 2 y 3 (en melanoma, CPNM, carcinoma renal de células claras) en los que se empleó la dosis de 3mg/ kg en monoterapia (CA209066, CA209037, CA209067, CA209017, CA209057, CA209063 y CA209025), las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10%) fueron fatiga (34%), erupción cutánea (19%), prurito (14%), diarrea (13%), náusea (13%) y disminución del apetito (10%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada (Grado 1 o 2).

Respecto al ensayo de fase III, nivolumab y docetaxel presentaron una incidencia similar de efectos adversos, 97,6% y 98,9%, respectivamente. Sin embargo, nivolumab se asoció con una menor

incidencia de RAM ≥ grado 3 (10,5% vs 53,7%) y efectos adversos que ocasionaron el abandono del tratamiento (5% vs 15%) (15).

A continuación se describen los hallazgos más relevantes observados en los estudios en los que se empleó la dosis de 3mg/ kg en monoterapia.

- **Endocrinopatías inmuno-relacionadas:** La incidencia de trastornos tiroideos fue 8,6% (149/1728), la mayoría de Grado 1 o 2 (0,1% Grado 3, ningún caso > Grado 4). La mayoría de los eventos tiroideos fueron casos de hipotiroidismo. La incidencia global de insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes mellitus o cetoacidosis diabética fue baja. La resolución de endocrinopatías se produjo en el 45% de pacientes, con una mediana del tiempo hasta resolución de 66,6 semanas (0,4 a +96,1).
- **Erupción cutánea inmuno-relacionada:** La incidencia de erupción cutánea fue 28,0% (484/1728), la mayoría grado 1. Se notificaron casos de Grado 2 y de Grado 3 en el 5,2% y 1,0% de pacientes, respectivamente, y no se notificaron erupciones cutáneas de Grado 4 o 5. La resolución se produjo en 62% de pacientes, con una mediana del tiempo hasta resolución de 18,1 semanas (rango: 0,1 a +113,7). Desde su puesta en el mercado en otras indicaciones autorizadas, se han notificado varios casos de necrólisis epidérmica tóxica con una incidencia muy baja, algunos de ellos con desenlace mortal.
- **Colitis inmuno-relacionada:** La incidencia de diarrea o colitis fue 13,6% (235/1728), la mayoría Grado 1 o 2, con 1,6% de casos Grado 3. No se notificaron casos de Grado 4 o 5. La resolución se produjo en el 89% de pacientes, con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,1 semanas (rango: 0,1-+88,3).
- **Reacciones a la perfusión:** En pacientes tratados con nivolumab en monoterapia, la incidencia de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión fue 4,1% (71/1728), incluyendo 3 casos de Grado 3 y 2 casos de Grado 4.
- **Otros:** La incidencia de alteraciones hepáticas (7,0%), renales (3,2%) y neumonitis inmuno-relacionadas (3,2%) fueron en general bajas, la mayoría de Grado 1 o 2 y se resolvieron en la mayoría de pacientes. Con respecto a la inmunogenicidad, los datos disponibles indican que la presencia de anticuerpos-anti-medicamento, en general es baja (11%) y no parecen alterar el perfil farmacocinético o de toxicidad de nivolumab. (13).

## DISCUSIÓN

La evidencia sobre la eficacia y seguridad de nivolumab en el tratamiento en CPNM no escamoso se basa fundamentalmente en un estudio fase III, el estudio CA209057, en el que nivolumab ha demostrado superioridad en términos de SG frente al tratamiento estándar, docetaxel.

En este estudio, el tratamiento con nivolumab resultó en una ganancia en SG de 2,83 meses (mediana) y una tasa de SG a los 12 meses del 50,5% para nivolumab, frente al 39,0% para docetaxel. Se puso además de manifiesto una mayor actividad antitumoral, con un 19,2% de los pacientes tratados con nivolumab en los que se observó una reducción del tamaño del tumor, frente a un 12,4% de los tratados con docetaxel (14). No se encontraron diferencias con respecto a la SLP, sin embargo este hallazgo no es inesperado para tratamientos basado en inmunoterapia (17).

Un 24% de los pacientes tratados con nivolumab fueron tratados con docetaxel tras experimentar progresión de la enfermedad, mientras que no hubo cruce de pacientes de docetaxel a nivolumab. Se desconocen las implicaciones de este cruce de pacientes en los resultados del ensayo.

Si bien los resultados para la población global fueron positivos, en los primeros 6 meses de tratamiento se observó una mayor frecuencia de muertes en el grupo tratado con nivolumab, tal y como indica el cruce de curvas de SG aproximadamente a los 6-7 meses (Figura 1). La mayor diferencia numérica se observó en los 3 primeros meses de tratamiento, con 59 muertes en el grupo de nivolumab, en comparación con 44 en el de docetaxel (14), sin que se observase un desequilibrio claro en las características basales entre ambos grupos de tratamiento.

Los análisis multivariante realizados post-hoc sugieren una posible asociación entre la presencia de ciertos factores pronósticos (ECOG, tiempo desde el último tratamiento, y mejor respuesta al último tratamiento) y el nivel de expresión de PD-L1. Niveles bajos de expresión PD-L1 junto con ECOG 1 parecen asociarse con un mayor riesgo de muerte temprana (tabla 2). Otros factores que se identificaron como posiblemente asociados con muerte temprana fueron el tiempo transcurrido desde el tratamiento previo (< 3 meses) y “progresión” como mejor respuesta al tratamiento previo (ver tabla 2).

Otro factor a tener en cuenta es el tiempo de latencia hasta la aparición del efecto de los tratamientos basados en inmunoterapia. Por lo tanto, parece razonable pensar que pacientes con factores de mal pronóstico o con enfermedad de evolución agresiva, podrían beneficiarse en menor medida de la inmunoterapia, debido a la lenta aparición del efecto.

Al contrario que con otras indicaciones previamente autorizadas, en pacientes con CPNM no escamoso parece haber cierta asociación entre el grado de expresión de PD-L1 basal y el beneficio observado para nivolumab. Los pacientes con mayor nivel de expresión PD-L1 ( $\geq 10\%$ ), experimentaron tanto una TRO (37,2%) como una SG (19,4 meses [IC95% 15,2, NA]) mayores, en comparación con docetaxel (12,7%, 7,95 meses [IC95% 6,3-10], respectivamente). Por otro lado, en aquellos pacientes con bajo o nulo nivel de expresión PD-L1 (<1%), no se observaron diferencias en SG respecto a docetaxel. (10,4 meses [IC95% 7,2-14,1] y 10,9 meses [IC95% 7,4-11,9], respectivamente). En estos pacientes con baja o nula expresión PD-L1, podría considerarse que nivolumab representa una alternativa de tratamiento con un perfil de seguridad cualitativamente distinto y probablemente mejor tolerado.

Es importante resaltar que hasta la fecha no ha podido establecerse un punto de corte óptimo para la expresión PD-L1. Asimismo, persisten ciertas incertidumbres relacionadas con la disponibilidad real y la validez de la técnica analítica para determinar la expresión PD-L1. En la actualidad está en marcha un proyecto colaborativo, conocido como “Blueprint Initiative” (18), que tiene como objetivo comparar las distintas técnicas analíticas disponibles y sentar las bases para en un futuro poder armonizar la determinación de la expresión de PD-L1. Este proyecto se encuentra amparado por varias sociedades científicas (“International Association for the Study of Lung Cancer” y “American Association for Cancer Research, AACR”) (19) y que cuenta con la colaboración de varias compañías farmacéuticas y diagnósticas. Los resultados preliminares se han presentado recientemente en el Congreso anual (2016) de la AACR (20).

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 tratamiento comparador (docetaxel), debido a su toxicidad. La decisión de tratamiento en estos pacientes debe hacerse caso a caso, considerando las características individuales del paciente y el perfil de seguridad de las alternativas disponibles. Además se desconoce el efecto de nivolumab en pacientes con metástasis cerebrales sin tratar.

### Segunda línea

Tradicionalmente, el estándar de tratamiento del CPNM no escamoso tras la progresión después de un doblete con platino ha sido docetaxel (7), con una SG de 7,5 meses (mediana), con una duración de respuesta de aproximadamente 26 semanas (mediana) y una tasa de SG al año aproximadamente del 37% (8). Nivolumab es uno de los primeros tratamientos en demostrar superioridad en SG frente al tratamiento estándar.

Entre otras opciones de tratamiento disponibles, pemetrexed ha demostrado ser no-inferior a docetaxel (9), con SG de 8,3 meses (mediana), con una duración de respuesta de aproximadamente 4,6 meses (mediana) y una tasa de SG al año aproximadamente del 30%.

Asimismo, la presencia de mutaciones EGFR en CPNM (en todas histologías es de aproximadamente el 10%), posiciona a los inhibidores del EGFR (erlotinib, afatinib, gefitinib) como otra alternativa de tratamiento en estos pacientes. En pacientes con CPNM (todas histologías) previamente tratados, erlotinib resultó en un aumento de SG de 2 meses (0,7 HR 95% CI 0,58- 0,85,  $p < 0,001$ ) en comparación con placebo (10). Sin embargo, en otro estudio que incluyó pacientes con CPNM avanzado y positivos para el gen EGFR no mutado, erlotinib se comparó con docetaxel y 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) favorecieron a docetaxel.

En un estudio recientemente publicado (12) en el que se compara afatinib con erlotinib en 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).

En pacientes con mutación EGFR, los datos disponibles no han demostrado resultados a favor de nivolumab (HR 1,18 [IC95% 0,69–2,00]).

En la actualidad existen otros productos que actúan sobre la vía PD-1/PD-L1 que se encuentran en desarrollo en el tratamiento de CPNM, como son pembrolizumab y atezolizumab.

El estudio fase 2/3 KEYNOTE-010 (21) comparó pembrolizumab, otro anticuerpo monoclonal anti-PD-1, con docetaxel en pacientes con CPNM, expresión positiva de PD-L1 y previamente tratados. Las dos dosis de pembrolizumab estudiadas (2mg/Kg y 10mg/Kg) demostraron superioridad frente a docetaxel en SG (HR 0,71 [IC95% 0,58-0,88] y HR 0,61 [IC95% 0,49-0,75], para 2mg/Kg y 10mg/Kg, respectivamente), con una ganancia en SG de 1,9 meses y 4,2 meses, para la dosis de 2mg/Kg y 10mg/Kg, respectivamente.

El estudio fase 2 POPLAR (22) comparó atezolizumab (anti-PD-L1) con docetaxel en pacientes con CPNM y previamente tratados. Atezolizumab resultó en un aumento en SG de 2,9 meses (HR 0,73 [IC95% 0,53-0,99]), en comparación con docetaxel.

### Tercera línea

Los pacientes que progresan tras dos líneas de tratamiento disponen de escasas opciones de tratamiento, cuyos resultados, además, son poco alentadores, tal y como sugiere una serie de casos publicados (23), en los que la TRO 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 CA209003 apoyan la actividad antitumoral de nivolumab también en pacientes que han recibido más de dos líneas de tratamiento (n=43), con una tasa de respuesta del 17,6% y una mediana de SG de 10,1 meses (14). En el ensayo CA209057 los pacientes que recibieron nivolumab en 3ª línea (n=35), la mayoría con la mutación EGFR positiva o con translocación/ reordenamiento ALK, no mostraron diferencias en la supervivencia global con docetaxel. Los datos disponibles son muy limitados y no es posible sacar conclusiones en esta población.

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. En general, el perfil de seguridad observado en la indicación de CPNM no escamoso es consistente con el previamente conocido.

## CONCLUSIÓN

Nivolumab está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM no escamoso, localmente avanzado o metastásico, que han sido previamente tratados con quimioterapia.

Como se ha descrito previamente para otros tratamientos basados en inmunoterapia, los datos disponibles en SLP y SG sugieren que la aparición del efecto de nivolumab podría retrasarse, de modo que el beneficio del mismo frente a la quimioterapia puede tardar 2-3 meses. Esto debe ser tenido en cuenta antes de iniciar el tratamiento en los pacientes cuya enfermedad progresa rápidamente o en aquellos en los que la expectativa de vida sin tratamiento no sea claramente superior a los tres meses. Los pacientes con peor expectativa de vida, podrían caracterizarse por factores de mal pronóstico o sugestivos de enfermedad agresiva (ECOG 1, <3 meses desde el último tratamiento y progresión como mejor respuesta al tratamiento previo).

Nivolumab ha demostrado aumentar la supervivencia global (mediana 2,8 meses) frente a la quimioterapia con docetaxel, terapia estándar tras la progresión después de una primera línea basada en un doblete de platino. El aumento de supervivencia es claro y muy relevante en pacientes que expresan el marcador PD-L1, superando los 8 meses de beneficio, si bien el punto de corte óptimo no se ha determinado aún. En pacientes con expresión de PDL-1 reducida (<1%) o nula, no se confirma beneficio en supervivencia. En este subgrupo, los datos podrían ser incluso desfavorables en pacientes que presentan un peor pronóstico.

En cuanto a seguridad y tolerabilidad, los datos de nivolumab son claramente superiores a la quimioterapia de referencia, docetaxel, independientemente de la expresión de PD-L1.

En consecuencia, sería recomendable determinar la expresión PD-L1 en los pacientes candidatos al tratamiento con nivolumab.

Nivolumab es una opción de tratamiento preferente a docetaxel en pacientes con expresión de PDL-1, si bien su uso ha de ser sopesado en pacientes con pronóstico pobre. En pacientes con expresión de PD-L1 reducida (<1%) o nula pero con pronóstico favorable, su utilidad frente a la quimioterapia alternativa podría ser valorada individualmente.

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

Se desconoce el efecto de nivolumab en pacientes con metástasis cerebrales sin tratar.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Una vez evaluada la relación coste/ eficacia incremental de nivolumab, así como el impacto presupuestario que supone su introducción en terapéutica, no se considera necesario modificar el posicionamiento terapéutico.*

*Este informe quedará sujeto a revisión con la elaboración del IPT de pembrolizumab, actualmente en marcha. Mientras tanto, la elección entre nivolumab y pembrolizumab se basará en criterios de eficiencia.*

## 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 Escuín J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 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. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene* 2012;31:4811-14.
6. 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.
7. 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/anno.nc.mdu199.full.pdf>.
8. Shepherd F, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non small-cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095-103.
9. Hanna N, Shepherd F, Fossella J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1589-97.
10. Shepard F et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
11. 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.
12. 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.
13. Ficha técnica de Opdivo. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf).
14. European Public Assessment Report de Opdivo. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPA\\_R\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003985/WC500205973.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf).



15. Borghaei, H et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
16. Topalian S et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(26): 2443–2454.
17. 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.
18. Hansen, Aaron R; Siu, Lillian L. PD-L1 Testing in Cancer: Challenges in Companion Diagnostic Development. *JAMA Oncol*. 2016;2(1):15-6.
19. IASLC [Página web]. February 2016 Newsletter. Disponible en: <https://www.iaslc.org/membership/newsletters/february-2016-newsletter>. Acceso: Marzo 2016.
20. Ratcliffe MJ et al. A comparative study of PD-L1 diagnostic assays and the classification of patients as PD-L1 positive and PD-L1 negative [abstract]. In: Proceedings of the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2016 Apr 16-20; New Orleans, LA. Philadelphia (PA): AACR; 2016. Abstract nr LB-094.
21. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1540-1550.
22. Fehrenbacher L et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 9. pii: S0140-6736(16)00587-0. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0. [Epub ahead of print].
23. 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.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
Comunidad Autónoma de Andalucía**

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

**Concepción Payares Herrera**

Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro. Farmacología Clínica.

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.