



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
NIVOLUMAB. Revisión bibliográfica**

Autor: María Del Pozo Yébenes

D.N.I.: 04631127-P

Tutor: Dra. Mercedes Méndez Marco. Hospital Ruber Internacional

Convocatoria: Junio 2016

Índice

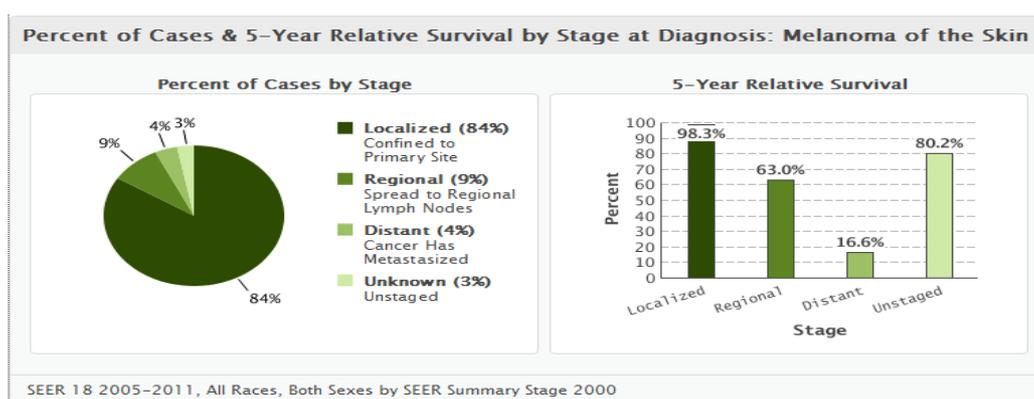
Resumen.....	3
Introducción	3
Objetivos y Metodología.....	8
Resultados y discusión.....	8
Definición y mecanismo de acción.	8
Indicaciones terapéuticas aprobadas.	10
Toxicidad.....	10
Seguridad y reacciones adversas.....	11
Eficacia.....	12
Melanoma.....	13
Cáncer de pulmón no microcítico.....	15
Conclusiones	18
Bibliografía	19

Resumen

Nivolumab (Opdivo®) es un anticuerpo IgG4 completamente humano inhibidor del punto de control inmunitario de muerte programada 1 (PD-1) con actividad antitumoral indirecta. Recientemente ha sido aprobada en España su utilización en el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa como segunda línea, tras el fracaso de otras terapias. Los estudios de eficacia y seguridad realizados en los últimos años muestran datos de supervivencia global, tasa de respuesta o supervivencia libre de progresión prometedores, en comparación con fármacos de primera línea. Sin embargo, Nivolumab presenta un elevado número de efectos adversos. Actualmente se encuentra aprobado como segunda línea de tratamiento en este tipo de tumores, aunque el balance beneficio-riesgo que presentan haga plantear su posible aprobación como tratamiento de elección.

Introducción

El melanoma es un tumor maligno procedente de los melanocitos. Generalmente se localizan a nivel cutáneo (95%), presenta una alta capacidad de metástasis. Presentando elevada afinidad por: ganglios linfáticos, mucosas, retina o meninges. Actualmente el tratamiento más eficaz es la extirpación del tumor, debido a que se considera la neoplasia más agresiva originada en la piel por su alta capacidad de diseminación vía linfática¹. El diagnóstico precoz de la enfermedad supone un aumento de la supervivencia del paciente. (ver gráfica 1)



Gráfica 1: Supervivencia a los 5 años en función del estadio tumor. *Instituto Nacional de Cáncer EEUU.*¹

Los factores de riesgos asociados al melanoma se pueden dividir en: influencia genética (intrínsecos) y ambiental (extrínsecos). Los factores intrínsecos se encuentran directamente relacionados con nuestra carga genética. Así la presencia de lunares atípicos o nevos melanocitos congénitos (lunares presentes en el nacimiento), la raza blanca, el sexo masculino, antecedentes

familiares o xeroderma pigmentoso (enfermedad hereditaria que afecta a la capacidad de las células de la piel para reparar el ADN), aumenta la probabilidad, como la respuesta a la radiación UV. Dentro de los extrínsecos, la exposición solar repetida y excesiva sobre todo en edades tempranas supone un gran impacto en el riesgo de sufrir melanoma que en edades adultas.³

La incidencia del melanoma se ha visto aumentada de forma exponencial en las últimas décadas.³ Actualmente, se diagnostican un 160.000 casos al año en todo el mundo, lo que representa aproximadamente un 1,5% de los tumores. En la población española se alcanzan los 3.600 nuevos casos cada año. Afecta mayoritariamente a una población con edades comprendidas entre los 30-50 años, sigue un curso clínico agresivo con una media de supervivencia en los melanoma de grado IV de 12 meses.⁴ Por este motivo se realiza un gran esfuerzo desde la investigación en la lucha contra esta enfermedad.

El factor pronóstico histológico más importante en el melanoma es el espesor de Breslow, siendo la ulceración el segundo factor pronóstico relevante. El espesor tumoral medio en milímetros se conoce como el índice de Breslow. A mayor profundidad, peor pronóstico. El nivel de invasión de Clark, clasificación según la profundidad o el número de capas de la piel afectadas, ha perdido relevancia al ser una medida subjetiva y dependiente de la localización del melanoma, considerándose sólo en lesiones menores a 1mm.²

En cuanto al tratamiento, en melanomas localizados se recurre a la extirpación quirúrgica del tumor. En melanomas con alto riesgo se utiliza una terapia adyuvante con el fin de evitar la diseminación por vía linfática. Una vez que el melanoma se ha expandido a otros órganos como hígado o cerebro, melanoma metastásico, el tratamiento pasa ser quimioterápico o inmunoterápico. En los pacientes con la enfermedad avanzada se han utilizado diversos agentes quimioterápicos en monoterapia o combinados obteniendo una respuesta marginal.³

Actualmente, un 50% de los melanomas presentan mutación BRAF, lo que permite el tratamiento con inhibidores específicos como Vemurafenib. En estos casos también son útiles los inhibidores MEK como el Trametinib. Ambos inhibidores presentan mejor tasa de respuesta usados en combinación.⁴

En la población sin mutación BRAF o pacientes que presentan dicha mutación y que han progresado al tratamiento, se utilizan agentes que estimulan la actividad de los linfocitos T citotóxicos. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de dos “frenos” del sistema inmune, CTLA-4 y PD-1. Ipilimumab, es un anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4, el cual produce un

aumento de un 20% en la supervivencia y cuya actividad es independiente del estado del tumor. Entre los anti-PD-1 se encuentra Nivolumab o Pembrolizumab que muestran una actividad superior a Ipilumab y menor número de reacciones adversas graves.^{3,4}

La quimioterapia clásica con Dacarbazina, Temozolamida, platinos o taxanos ha quedado relegada a los casos en que con los anteriores fármacos no se obtiene respuesta.³ Por tanto, surge la necesidad de determinar la presencia de la mutación BRAF como factor predictivo del tratamiento.

El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer en hombres y mujeres. Existen dos tipos principales de cáncer de pulmón: de células no pequeñas y de células pequeñas o microcíticas. El término “células pequeñas” se refiere al tamaño y la forma de éstas al microscopio. Estos tipos de cáncer se tratan de forma muy diferente por lo que es importante su diferenciación.⁸ Alrededor de un 90% de los cánceres de pulmón son no microcíticos o de células no pequeñas y entorno a un 10-15% son cánceres de pulmón microcíticos⁶.

Centraremos el estudio únicamente en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es un tumor maligno generalmente formado por células epiteliales. Encontramos tres subtipos principales de este tipo de cáncer, los cuales se originan de diferentes tipos de células pulmonares, adenocarcinoma (40% de los CPNM), carcinoma de células escamosas (25-30%) y carcinoma indiferenciado de células o de células grandes (10-15%)⁸. Por otro lado, se clasifican, cada uno de ellos, según su histología en dos subtipos, escamosa (30% de los casos, que incluye el carcinoma de células escamosas) y no escamosas (70%, incluyendo adenocarcinoma y carcinoma de células grandes). Todos ellos se agrupan bajo el nombre de cáncer de pulmón no microcítico ya que el diagnóstico y el tratamiento suelen ser muy similares.^{6,7}

Los factores de riesgo asociados a este tipo de cáncer, al igual que en la mayoría de ellos, se dividen en factores intrínsecos y extrínsecos. Los factores extrínsecos se encuentran asociados principalmente al estilo de vida. El tabaco, considerado el factor de riesgo más importante y responsable de aproximadamente un 80% de las muertes por cáncer de pulmón, la exposición a agentes cancerígenos en el área de trabajo como el radón o el abesto (sector minero y astillero). Los factores intrínsecos están determinados principalmente por una carga genética familiar, aunque también se consideran factores de riesgo la radioterapia previa en pulmones para tratar otros tipos de cáncer como el de mama o la contaminación ambiental.⁶

El cáncer de pulmón, incluyendo microcítico y no microcítico, es la segunda causa de muerte por cáncer en países desarrollados; supone el 34% de las muertes por esta enfermedad

en varones y el 28% en la mujeres. La *Sociedad Americana Contra El Cáncer* prevé para este año que se diagnostiquen alrededor de 224.390 nuevos casos y en torno a 158.080 personas moriran por esta causa.⁶ La máxima incidencia se da en personas de edad avanzada; 2 de cada 3 personas diagnosticadas tienen una media de 65 años.⁷

A pesar del pronóstico grave, un elevado porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón en estadios tempranos se curan. Se calcula que más de 400.000 personas han sido diagnosticados de cáncer de pulmón en algún momento de su vida⁷, por lo que es muy importante la detección precoz ya que el estadio en el que se encuentre el tumor afecta al pronóstico.

Por otra parte, el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón es complicado. Por lo general, los síntomas no aparecen hasta que la enfermedad se encuentra en una etapa avanzada, ya que la mayoría de los síntomas suelen confundirse con infecciones o efectos a largo plazo por el hábito de fumar. Una vez diagnosticado, para evaluar la extensión del cáncer y el pronóstico suele utilizarse el sistema de estadificación TMN. La combinación del tamaño del tumor y la invasión del tejido circundante (T), la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y la diseminación por metástasis (M) clasificarán el cáncer en diferentes estadios: IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV.⁶ (ver tabla 1)

ESTADIO TMN	SUPERVIVENCIA A LOS 5 años
IA	67%
IB	57%
IIA	55%
IIB	39%
IIIA	23 - 25%
IIIB	3 - 7%
IV	1%

Tabla 1: supervivencia a los 5 años según estadificación del cáncer pulmonar de células no pequeñas. *Instituto Nacional del Cáncer (NIH)*.

El tratamiento va a depender del estadio en el que se encuentre. En estadios I-II el cáncer está localizado en el pulmón por lo que suele tratarse con una cirugía radical. En pacientes con riesgo de reaparición del tumor se aconseja el tratamiento post-cirugía con una quimioterapia adyuvante, para reducir la probabilidad de reincidencia, o radioterapia que suele utilizarse en los casos en los que la cirugía está contraindicada, pacientes de edad avanzada o que sufran enfermedades graves. La cirugía también está indicada, en estadios más avanzados tras la radioterapia, a partir del estadio IIIA con afectación linfática y diseminación hacia cuello o

tórax, IIIB avanzado o IV metastásico la cirugía no consigue su extripación total se hace necesario recurrir a un tratamiento quimioterápico.^{6,7}

El tratamiento quimioterápico de primera línea incluye un agente con platino (Carboplatino o Cisplatino) más taxanos (Paclitaxel, Placlitaxel basado en albúmina, Docetaxel) o Gemcitabina, Vinorelbina, Etopósido, Irinotecán o Pemetrexed, siendo este último únicamente para cáncer de histología no escamosa. Suelen utilizarse en terapia combinada de dos fármacos, si bien la adición de un tercero no ha demostrado mayor eficacia pero sí mayores efectos adversos. Para tumores avanzados suele utilizarse una terapia dirigida con Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que impide el crecimiento de los vasos sanguíneos del tumor. Puede usarse sólo o en combinación con Carboplatino y Placlitaxel únicamente en pacientes con histología no escamosa y buen nivel funcional. En el caso de pacientes con histología escamosa con tumores avanzados o que han progresado tras un primer tratamiento, las alternativas son muy limitadas. Durante los últimos años, Docetaxel ha sido el tratamiento estándar del CPNM escamoso como segunda línea de tratamiento con una media de supervivencia global de 6 a 10 meses y una tasa de supervivencia global al año de un 30%.^{6,7}

En la actualidad, se tiende cada vez más a la individualización del tratamiento según criterios de biología molecular⁷. Es el caso de tumores con mutación en el gen EGFR (aproximadamente un 15% de todos los CPNM tienen esta mutación, especialmente en los detectados en pacientes no fumadores o fumadores moderados en el pasado)¹⁷ el tratamiento de elección es la monoterapia con un inhibidor de tirosina-quinasa, como Gefitinib o Erlotinib. Así mismo, biomarcadores como la translocación ALK o la translocación ROS1, que ocurren en un 5,7% y 1-2% respectivamente se tratan con Crizotinib. La búsqueda constante de nuevos biomarcadores es un punto de desarrollo para conseguir un tratamiento individualizado, dirigido y altamente eficaz.^{6,7}

En algunos pacientes la quimioterapia de primera línea o la terapia dirigida no tiene los resultados esperados, en estos casos una buena opción de tratamiento será la inmunoterapia, actualmente en desarrollo. Terapias anti-PD1 y anti-PDL1 permiten devolver al sistema inmune la capacidad de reconocer al tumor como extraño y combatirlo. Es el caso de Pembrolizumab (Keytruda®) y Nivolumab (Opdivo®), este último recientemente aprobado, por las agencias reguladoras como tratamiento de segunda línea del carcinoma escamoso de pulmón.⁷

Objetivos y Metodología

Durante este trabajo se realizará una revisión bibliográfica sobre Nivolumab y su impacto en el tratamiento del melanoma y el cáncer de pulmón no microcítico, dada su reciente incorporación al tratamiento de dichas enfermedades, teniendo en cuenta la eficacia, efectos adversos y pacientes en los que está indicado. Para realizar una correcta aproximación al fármaco se tomará como fuentes de información distintos estudios clínicos publicados en los últimos años acerca de este fármaco y artículos científicos de prestigiosas publicaciones, tales como *The New England Journal of Medicine*, *Annals of Oncology* o *The Lancet Oncology*, siendo elegidos aquellos que ofrezcan una información relevante acerca de la eficacia, farmacocinética, seguridad y la comparación de Nivolumab con otros fármacos de primera línea de tratamiento.

Resultados y discusión

Definición y mecanismo de acción.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología ADN recombinante. Se presenta como un concentrado para perfusión a una concentración de 10mg/mL, comercializado por el laboratorio Bristol-Myers-Squibb, con el nombre comercial Opdivo®.⁹

La unión de Nivolumab al receptor de muerte programada 1 (PD-1), bloquea la interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T. El acoplamiento de los ligandos, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, tumores y otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas⁹. Nivolumab bloquea la actividad de PD-1, evitando su unión a los ligandos. De esta forma se potencia la respuesta de los linfocitos T y se produce una disminución del crecimiento del tumor.

En los ensayos clínicos, Nivolumab se administró de forma intravenosa. La farmacocinética se determinó desde las concentraciones séricas recogidas en 39 sujetos con determinados tumores refractarios o en recaída que participaban en el estudio de fase I, entre los que se encontraban pacientes con melanoma y cáncer de pulmón no microcítico. Se administraron diferentes dosis que oscilaban entre 0,1 y 10 mg/kg de Nivolumab, a lo largo de 15 días, coincidiendo con la primera dosis (ciclo 1) y la novena dosis (ciclo 3).¹⁰

Después del análisis de los resultados, puestos en conocimiento del laboratorio, y las diferentes agencias. Se determinó que la recomendación de la dosis es de 3mg/kg de peso. No recomendándose ni la escalada ni la reducción de la dosis.^{9,10}

La administración de Nivolumab se realiza únicamente por perfusión intravenosa. La dosis total de Nivolumab se puede perfundir directamente, sin dilución, a una concentración de 10mg/mL o se puede diluir en una solución de cloruro sódico 0,9% o glucosa 5%, la concentración final debe oscilar entre 1 y 10 mg/mL. Se debe administrar la perfusión durante 60 minutos por vía intravenosa con un filtro que tenga un tamaño de poro entre 0,2 – 1,2 µm, el tratamiento se repetirá cada dos semanas mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente no lo tolere.⁹

Nivolumab se asocia con reacciones adversas inmunorrelacionadas como neumonitis, nefritis, colitis, hepatitis, endocrinopatías o erupciones cutáneas inmunorrelacionadas. Se recomienda un seguimiento continuo del paciente hasta 5 meses después de la última dosis. Si aparecieran reacciones adversas se debe suspender el tratamiento y administrarse corticosteroides. El tratamiento no debe reanudarse mientras el paciente reciba corticosteroides. Se debe utilizar antibióticos profilácticos en pacientes inmunodeprimidos. Nivolumab debe suspenderse de forma permanente si se produce cualquier reacción adversa de grado 2 o 3 persistentes.¹⁰

La farmacocinética de Nivolumab es lineal en el intervalo de dosis de 0,1 a 10mg/Kg. Se caracteriza por una semivida larga (26,7 días), aclaramientos séricos totales bajos (9,5ml/h) y un bajo volumen de distribución, todo ello característico de los anticuerpos monoclonales.⁹

El aclaramiento (Cl) se ha visto 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). Por lo que no es clínicamente significativo.⁹

La ruta metabólica de Nivolumab no ha sido caracterizada. Se espera que se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que las IgG endógenas. No se espera su eliminación renal. Como Nivolumab no está sujeto al metabolismo mediante la enzima CYP450 no se considera necesario realizar estudios relacionados con el metabolismo o la eliminación.⁹

El análisis de la farmacocinética en poblaciones especiales, como insuficiencia hepática o renal, no mostro diferencias clínicamente significativas. En el caso de insuficiencia hepática

o renal grave, debido a la falta de datos no se puede sacar conclusiones. En pacientes con dietas bajas en sodio se debe tener en cuenta que este medicamento contiene 2,5mg de sodio. Se desconoce si Nivolumab se excreta en la leche humana, por lo que no se puede excluir el riesgo para recién nacidos o bebés. Se debe tomar una decisión acerca de interrumpir el tratamiento o la lactancia en función del beneficio- riesgo de la madre o el recién nacido. En cuanto al embarazo, no existen datos acerca del uso de Nivolumab. Los estudios con animales presentaron toxicidad embriofetal por lo que no se recomienda su uso en mujeres embarazadas o edad fértil, a no ser que el beneficio supere el riesgo.¹⁰

El ajuste de la dosis en poblaciones especiales como insuficiencia hepática o renal moderada no es necesario. En insuficiencias graves no hay evidencias suficientes. En población infantil no se ha establecido eficacia y seguridad en menores de 18 años.¹⁰

Indicaciones terapéuticas aprobadas.

Opdivo® como monoterapia, está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado, irresecable o metastático y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa, localmente avanzado o metastático después de quimioterapia previa, en pacientes adultos.

Actualmente Nivolumab está en fase de estudio clínico en distintas patologías como:

- Carcinoma renal metastático. Este caso se encuentra en fases muy avanzadas para su aprobación.
- Glioma maligno
- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia linfática crónica
- Neoplasia de mama

Toxicidad.

Los estudios de toxicidad aguda y crónica llevada a cabo en monos *cynomolgus*, a diferentes dosis de Nivolumab, no proporcionan datos acerca de la dosis letal o la dosis no letal mayor observada. Concluyendo con que la dosis más alta bien tolerada en estos estudios ha sido de 50mg/kg, que es al menos 20 veces mayor que la dosis con actividad recomendada en humanos.¹⁰

No se tienen evidencias suficientes para afirmar su potencial teratogénico, en los ensayos con animales se ha visto que puede aumentar el riesgo de sufrir abortos prematuros y elevar la mortalidad neonatal, sin embargo debido a su mecanismo de acción puede contribuir al desarrollo de alteraciones inmunorrelacionadas o alteraciones de la respuesta inmunitaria normal en recién nacidos de madres tratadas con Nivolumab.¹⁰

Seguridad y reacciones adversas.

El perfil de seguridad se ha basado en aproximadamente 1800 pacientes tratados con Nivolumab 3 mg/kg^{11, 12} en las diferentes indicaciones: melanoma y cáncer de pulmón no microcítico.

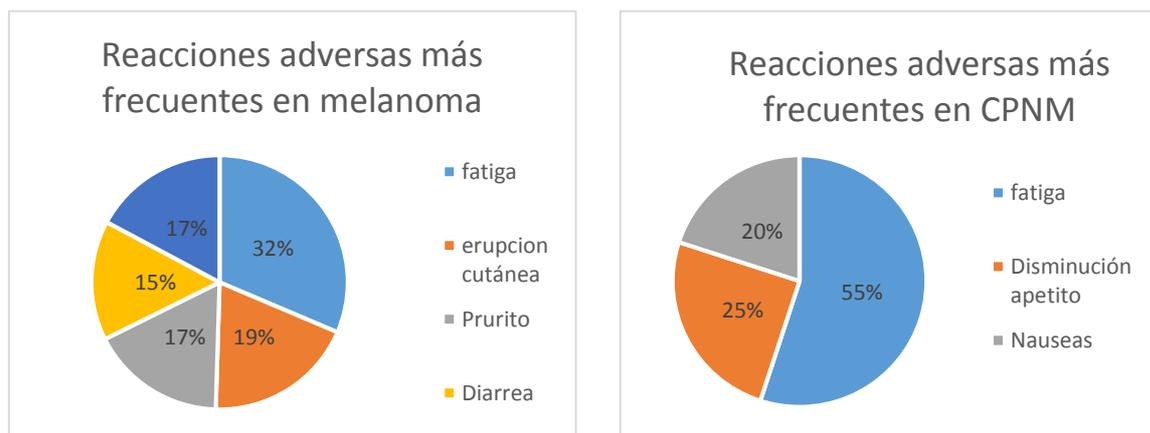
La seguridad de Nivolumab en el tratamiento del melanoma avanzado ha sido evaluada a partir de diferentes ensayos de fase III. En los datos obtenidos, las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga (33%), erupción cutánea (20%), prurito (18%), diarrea (16%) y náuseas (14%), siendo la mayoría de las reacciones adversas encontradas leves o moderadas (grado 1 o 2). De los pacientes tratados en los estudios, un 12% presentó al menos un efecto adverso grave, de grado 3-4¹². A pesar de estas cifras, ensayos de fase III en los que se compara la eficacia de Nivolumab con otros agentes utilizados en el tratamiento del melanoma (Dacarbazina, Paclitaxel o Carboplatino) muestran que la incidencia de efectos adversos de cualquier grado relacionados con el tratamiento fue similar para Nivolumab y el tratamiento de comparación, sin embargo los acontecimientos adversos graves, grado 3 o 4, se notificaron con menos frecuencia en el grupo de Nivolumab, encontrándose entre ellos diarrea y niveles elevados de aminotransferasa. El porcentaje de abandono del estudio a causa de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento también fue inferior en el grupo de Nivolumab (4,5% vs 10,8%), así como el abandono por progresión de la enfermedad, 40% en el grupo de Nivolumab en comparación con el 60% aproximadamente con los otros tratamientos.¹⁵

En el caso del tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, los datos obtenidos a partir de ensayos de fase II y III mostraron que las reacciones adversas más frecuentes fueron fatiga (33%), disminución del apetito (15%) y náuseas (12%), siendo la mayoría de las reacciones de grado 1 o 2.¹¹ Estudios de fase III, comparando Nivolumab con Docetaxel, presentaron una incidencia similar de acontecimientos adversos, aproximadamente de un 97%, sin embargo Nivolumab se asocia a una menor incidencia de efectos adversos graves, 46% frente a un 65% en pacientes tratados con Docetaxel, y una menor tasa de abandono del tratamiento por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento.¹³

Las reacciones adversas asociadas con Nivolumab generalmente suelen ser inmunorrelacionadas. Se suelen presentar de forma frecuente (1-10% de los pacientes) o poco frecuentes (<1% de los pacientes), entre las reacciones adversas inmunorrelacionadas cabe destacar: neumonitis (2,3%), colitis (3,2%), hepatitis (6,8%), nefritis e insuficiencia renal (1,9%), endocrinopatías (7,6%), erupción cutánea (6,1%). Normalmente todas las incidencias notificadas en los estudios analizados fueron de grado 2 o 3. También se encontraron reacciones

adversas de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión (5,3%), anemia (4,6%) e inmunogenicidad. La mayoría de las reacciones adversas, incluyendo las reacciones graves, se resuelven después de instaurar un tratamiento médico con corticosteroides o la suspensión de nivolumab.^{9, 10}

Las reacciones adversas más frecuentes (>10% de los pacientes tratados) suelen ser de tipo digestivo o cutáneo leves o moderadas (grado 1 o 2), tanto en pacientes con melanoma como con cáncer de pulmón no microcítico.^{9, 10} (ver gráfica 2)



Gráfica 2: distribución de reacciones adversas más frecuentes en melanoma y CPNM.

Los datos de las reacciones adversas han sido obtenidos a partir de estudios de fase III analizados y en comparación con la ficha técnica del producto.

La interacción con otros fármacos no ha sido probada, Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano y no se metaboliza por las principales enzimas metabolizadoras de medicamentos. Pero se puede dar una inmunosupresión sistémica debido a la interferencia de los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores con la farmacodinamia de Nivolumab, por lo que no se recomienda la utilización de dichos fármacos antes de comenzar el tratamiento. Sin embargo, se pueden usar después de comenzar el tratamiento para tratar las reacciones adversas inmunorrelacionadas.

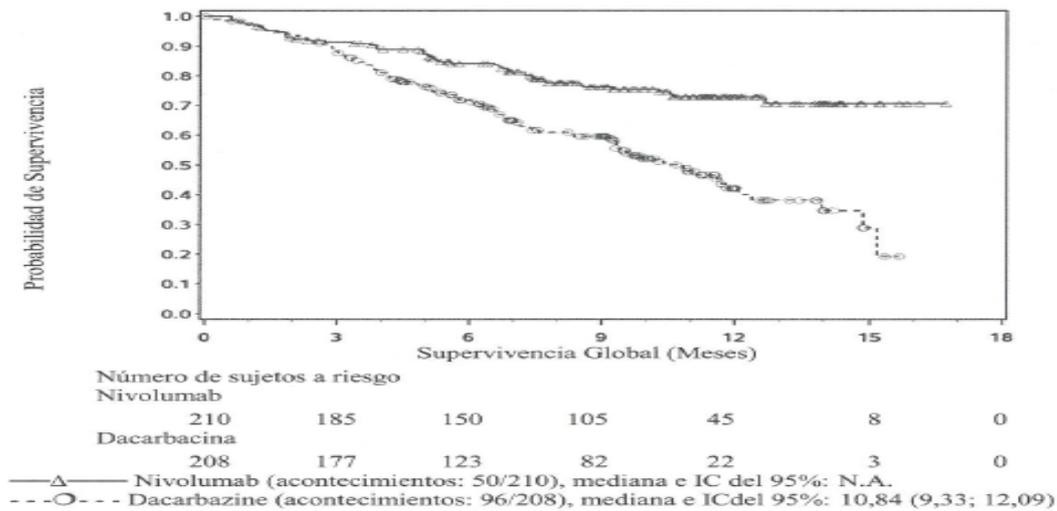
Eficacia

La eficacia de Nivolumab se encuentra probada por una serie de estudios realizados en los últimos 5 años. Respecto a la eficacia clínica en pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastático) y pacientes con cáncer de pulmón no microcítico se evaluó en ensayos de fase III aleatorizados y abiertos, que han llevado a su aprobación como primera línea de tratamiento en pacientes BRAF de tipo natural, en el caso de melanoma, y como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Melanoma

El ensayo de fase III, aleatorizado y abierto¹³, realizado sobre una población de 418 pacientes demostró un beneficio en la supervivencia global en pacientes con melanoma en estadio III o IV, sin mutación BRAF confirmada y que no hubieran sido tratados previamente. Además, un criterio de inclusión importante en el ensayo clínico fue la disposición de tejido tumoral de un foco metastático o irresecable para el análisis de biomarcadores de PD-L1. Como comparador se utilizó Dacarbazina, asociado a una mediana de supervivencia global entre 5,6 y 7,8 meses y que hasta hace poco tiempo ha sido el tratamiento utilizado habitualmente en pacientes con melanoma sin mutación BRAF no tratado previamente. Se asigna a los pacientes aleatoriamente, en una proporción 1:1 para recibir por perfusión intravenosa 3mg/kg de Nivolumab cada 2 semanas más un placebo de aspecto idéntico a Dacarbazina cada 3 semanas, el otro grupo recibió Dacarbazina 1000mg/m² de superficie corporal cada 3 semanas más un placebo de aspecto idéntico a Nivolumab cada 2 semanas. La aleatorización se estratificó según el estado de PD-L1 del tumor (positivo, negativo o indeterminado) y el estadio metastático del tumor (M0, M1a o M1b frente a M1c, definidos por el *American Joint Committee on Cancer*). La respuesta del tumor se evaluó, utilizando los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), a las 9 semanas tras la aleatorización, cada 6 semanas durante el primer año y después, cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la interrupción del tratamiento por un nivel inaceptable de efectos tóxicos.

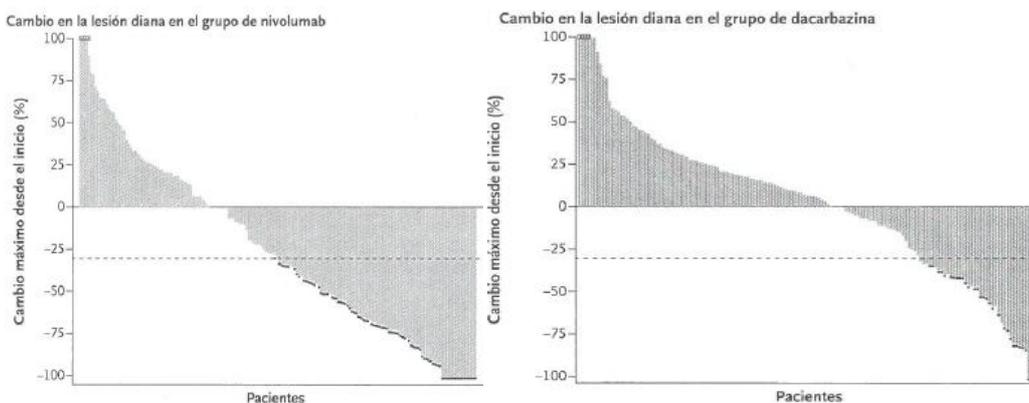
El criterio de valoración principal fue la comparación entre ambos grupos de la supervivencia global, aunque también se analizó la supervivencia sin progresión, la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la expresión de PD-L1. Los resultados demostraron un beneficio significativo en cuanto a la supervivencia global al cabo de 1 año de Nivolumab, 72,9% [IC del 95%, 65,5 a 78,9] en comparación con el grupo de Dacarbazina, 42,1% [IC del 95%, 33 a 50,9]. La mediana de supervivencia sin progresión fue de 5,1 en el grupo de Nivolumab, frente a 2,2 meses en el grupo de Dacarbazina. La tasa de respuesta objetiva (TRO) en el grupo de Nivolumab (40%) fue significativamente más elevada que en el grupo de Dacarbazina (13,9%). En el análisis por subgrupos, los pacientes tratados con Nivolumab también obtuvieron una mejora en la supervivencia global y en la tasa de respuesta objetiva, independientemente de la expresión de PD-L1, en comparación con los pacientes tratados con Dacarbazina.¹³ (ver gráfica 3)



Gráfica 3: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en función del tratamiento.⁹

Los datos disponibles muestran que la aparición del efecto de Nivolumab se retrasa, de modo que el beneficio de este frente a Dacarbazina puede tardar de 2 a 3 meses en aparecer.

La respuesta al tratamiento muestra también una mejora significativa en el grupo de Nivolumab frente al de Dacarbazina. En el primero de ellos se consiguió o se mantuvo una reducción del 30% o más de la carga tumoral de la lesión diana en aproximadamente un 40% de los pacientes tratados, frente a un 15% de los pacientes del segundo.¹³ (ver gráfica 4)



Gráfica 4: cambio en la lesión diana en el grupo de Nivolumab vs Dacarbazina.¹³

Por tanto, en este estudio se observó un beneficio en cuanto a la supervivencia global con Nivolumab, independientemente de su estado PD-L1 y mutación BRAF. Además presenta una tasa de respuesta alta y más duradera que la Dacarbazina. En pacientes tratados con Nivolumab se consigue una disminución del 58% del riesgo de muerte en comparación a los tratados con Dacarbazina en melanoma avanzado no tratado previamente.¹³

Actualmente, se encuentra en curso otro estudio de fase III para evaluar la monoterapia con Nivolumab y el tratamiento combinado de Nivolumab más Ipilumab, en comparación con Ipilumab en monoterapia.

Otro importante estudio de fase III aleatorizado, controlado y abierto, se ha llevado a cabo sobre 405 pacientes que presentaba melanoma irresecable o metastático, y que habían sufrido una progresión tras el empleo de Ipilumab, o Ipilumab más un inhibidor BRAF. Se asignó aleatoriamente en una proporción 2:1 el tratamiento con Nivolumab 3mg/kg cada dos semanas o la QEI (quimioterapia elegida por el investigador), Dacarbazina cada 3 semanas o Paclitaxel combinados con Carboplatino cada 3 semanas, hasta la progresión o la aparición de efectos tóxicos inaceptables. A pesar de que en este estudio no se pudo valorar la supervivencia global por falta de datos, si se confirmó que Nivolumab producía una mejor tasa de respuesta objetiva frente a la QEI, observándose mayor respuesta a Paclitaxel que con Dacarbazina. Estos datos son coherentes con los resultados obtenidos en otro ensayo de fase III realizado en pacientes con melanoma no tratados con anterioridad. Las conclusiones de este estudio son interesantes ya que gracias a él la FDA, en 2014 autoriza el empleo de Nivolumab y Pembrolizumab (otro fármaco anti-PD-1, con efectos similares) en el tratamiento de estos pacientes. Por lo que puede considerarse a Nivolumab como una nueva opción de tratamiento en pacientes que han presentado una progresión tras el empleo de Ipilumab, o de un inhibidor BRAF e Ipilumab si su melanoma presenta mutación BRAF.¹⁴

Cáncer de pulmón no microcítico.

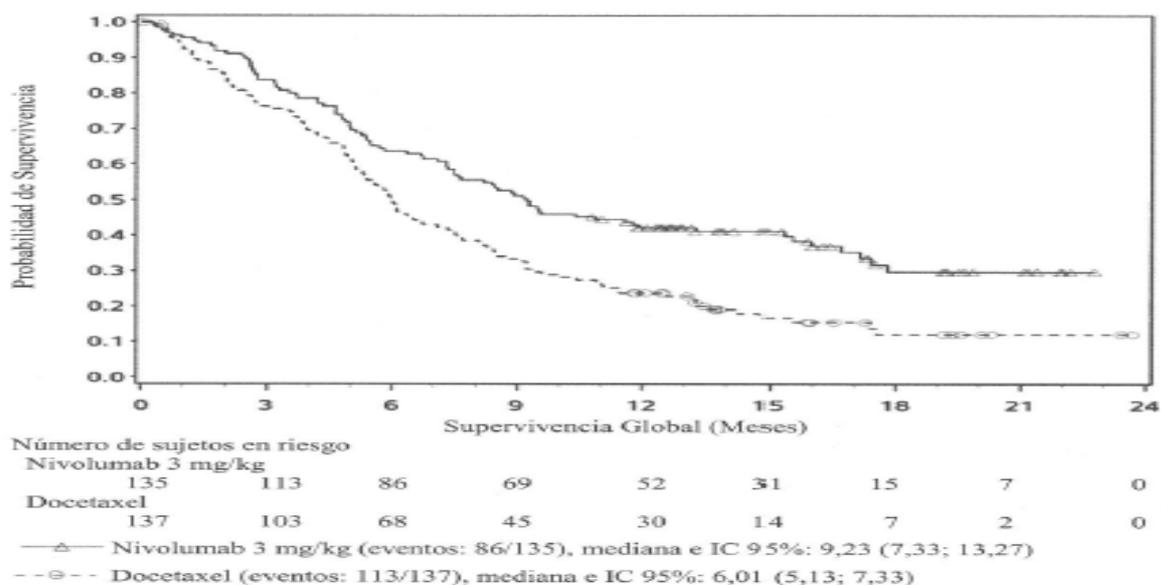
La eficacia de Nivolumab en el tratamiento del CPNM avanzado de histología escamosa se basa fundamentalmente en el estudio de tres ensayos de fase I y fase III.

En un primer ensayo de fase I, abierto de escalada de dosis, se realiza con varios pacientes que presentan varios tipos de tumores sólidos incluyendo CPNM. De los 306 pacientes incluidos en el estudio, 43 presentaban cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa y recibieron Nivolumab a una dosis de 1mg/kg, 3 mg/kg y 10mg/kg durante un máximo de 24 semanas¹¹. Tras el análisis de los resultados de eficacia, se eligió la dosis de 3mg/kg, con una tasa de respuesta objetiva del 24% frente a las demás dosis, para futuros estudios.

En otro ensayo de fase III¹⁵, aleatorizado y abierto se evalúa la eficacia de Nivolumab en comparación con Docetaxel, primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM de histología escamosa. Se incluyeron pacientes adultos que habían experimentado progresión de la enfermedad tras un régimen de quimioterapia basado en un doblete de platino y un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a1. Los pacientes se incluyeron

independientemente de su estatus PD-L1, pero un criterio de inclusión fue la presencia de tejido tumoral pretratamiento para el análisis de biomarcadores. Además se estratificaron según si habían recibido o no Paclitaxel anteriormente. Se aleatorizaron un total de 272 pacientes, de los que 260 recibieron el tratamiento: 131 de los cuales revieron Nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas y 129 Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas. La mayoría de los pacientes tenían una media de edad de 63 años, eran varones con estadio IV de CPNM escamoso y habían sido fumadores. Todos ellos habían recibido quimioterapia basada en platino y un 34% había sido tratado previamente con Paclitaxel. El seguimiento duró aproximadamente 11 meses aunque el tratamiento continuó mientras se observara beneficio clínico o hasta la aparición de efectos adversos inaceptables. La evaluación del tumor se realizó según los “Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) a las 9 semanas desde la aleatorización, posteriormente cada 6 semanas y cada 3 meses una vez finalizado el tratamiento.

Finalmente, el criterio de valoración entre ambos grupos fue la comparación de la supervivencia global y variables secundarias como: la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia libre de progresión (SLP). Se evaluaron, además, la mejoría de los síntomas y el estado de salud global mediante el índice de carga sintomática medida en la escala de Síntomas de Cáncer de Pulmón (LCSS). Los resultados demostraron una supervivencia global (SG) significativamente mayor para el grupo de pacientes tratados con Nivolumab. El riesgo de muerte disminuyó un 41%. La media de supervivencia global fue 9,2 meses [IC del 95%, 7,3 a 13,3], frente 6 meses [IC del 95%, 5,1 a 7,3] de los tratados con Docetaxel. La supervivencia global al año fue de un 42% [IC del 95%, 34 a 50] en el grupo de Nivolumab en comparación con un 24% [IC del 95%, 17 a 31] en el grupo de Docetaxel. La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue de 27% [IC del 95%, 13,6 a 27,7] frente al 12% [IC del 95%, 4,6 a 14,8]. La media de tiempo hasta la respuesta fue similar en ambos grupos, siendo ligeramente superior la del primer grupo (2,2 meses) frente al segundo (2,1 meses). La mediana de duración de la respuesta no se alcanza con Nivolumab, mientras que para Docetaxel fue de 8,4 meses [IC del 95%, 1,8 a 15,2].¹⁵ (ver gráfica 5)



Gráfica 5: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en función del tratamiento.⁹

La tasa de respuesta objetiva confirmada con Nivolumab fue más del doble que con Docetaxel. La mayoría de los pacientes en el primer grupo tuvieron una respuesta cuando fueron analizados por primera vez, y las respuestas fueron duraderas. La durabilidad del beneficio se refleja también en la supervivencia libre de progresión significativamente mayor que la observada con Docetaxel.

En el análisis por subgrupos, se observó un beneficio en la supervivencia global en el grupo de Nivolumab, independientemente de la expresión de PD-L1, en comparación con el grupo de Docetaxel. El papel de este biomarcador, no se ha aclarado completamente.¹⁵

En el ensayo se incluyeron un número limitado de pacientes mayores de 75 años. En este caso, Nivolumab demostró numéricamente menos efecto sobre la supervivencia global (SG) y sobre la supervivencia libre de progresión (SLP), debido al pequeño tamaño de la muestra, no pueden sacarse conclusiones definitivas sobre la eficacia y seguridad de Nivolumab en este grupo de pacientes.¹⁵

La eficacia observada de Nivolumab fue similar a la observada en otro ensayo de fase II, en el que se probó un solo grupo de Nivolumab en el contexto de terapia de tercera línea para CPNM de células escamosas. En este estudio, Nivolumab fue asociado con una tasa de respuesta del 15%, una supervivencia global media de 8 meses y una supervivencia al año de un 41%. En conjunto, estos ensayos formaron la base para que en marzo de 2015 la FDA aprobara el uso de Nivolumab para el tratamiento de pacientes con CPNM de células escamosas que tuvieron progresión en la enfermedad durante o tras una quimioterapia basada en platino.¹⁶

Conclusiones

El tratamiento con Nivolumab en monoterapia con una dosis de 3mg/kg, se asocia a una mejora significativa en la supervivencia y calidad de vida, al presentar menor riesgo de sufrir efectos tóxicos de alto grado, del paciente con melanoma avanzado y cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa que ha sufrido la progresión de la enfermedad tras el empleo de una terapia de primera línea. Nivolumab se asocia a una mejora significativa de estas enfermedades independientemente del estado PD-L1 del tumor. Aunque actualmente se encuentran en desarrollo nuevos ensayos que lo confirmen.

Los pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) tienen limitadas opciones de tratamiento. Mientras que los pacientes que presentan una mutación BRAF poseen un tratamiento definido, los pacientes sin mutación BRAF no disponen de un tratamiento eficaz. La aparición de Ipilumab en los últimos años ha supuesto un gran avance para este tipo de pacientes, aumentado aproximadamente un 20% su esperanza de vida. La reciente aprobación de Nivolumab como segunda línea de tratamiento en melanomas sin mutación BRAF o mutación BRAF que han progresado a la terapia de primera línea, ha revolucionado el tratamiento del melanoma. Nivolumab presenta una actividad clínica similar a Ipilumab independientemente del estado de mutación BRAF. Además de una mejora significativa en la supervivencia global y la tasa de respuesta.

En el caso de los pacientes con CPNM de histología escamosa, las esperanzas de vida son muy reducidas. En los últimos años no se han conseguido tratamientos con un resultados esperanzadores, salvo para concretas mutaciones como EGFR o translocaciones del ALK.¹⁸ Nivolumab se muestra como un buen candidato de segunda línea de tratamiento para este tipo de tumor, dada la mayor eficacia y seguridad que las terapias convencionales.

En relación al perfil de seguridad, Nivolumab presenta reacciones adversas de menor grado o intensidad que tratamientos convencionales, además, estas reacciones adversas presentan un mejor abordaje terapéutico como muestran los estudios.

Ante la posibilidad de realizar terapias combinadas con otros fármacos se están realizando ensayos con Ipilumab cuyos resultados podrían ser positivos, consiguiendo una mayor tasa de respuesta y una mejora en la supervivencia global debido a su acción aditiva.

Nivolumab supone una nueva opción de tratamiento inmunoterápico, con un perfil de eficacia y seguridad que permite un esperanzador abordaje de estas enfermedades, abriendo nuevas líneas de investigación para conseguir un tratamiento eficaz, duradero e individualizado.

Además de la aprobación de Nivolumab para las indicaciones terapéuticas mencionadas en esta memoria, se están realizando ensayos de fase III para el tratamiento del carcinoma renal metastásico. Estos estudios muestran resultados prometedores, por lo que se espera que concluyan con su inminente aprobación.

Bibliografía

1. NCI: Instituto Nacional del Cáncer (*Nacional Cancer Institute*). EEUU: NCI; [citado 3 abr 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol>
2. GEM: Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma. [internet]. Barcelona: GEM; c2016 [citado 4 abr 2016]. Disponible en: <http://www.groupgem.org/melanoma/>
3. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.[internet]. Madrid:SEOM; c2015 [citado 6 abr 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma?start=6>
4. Bronson S. Nuevos enfoques revolucionan el tratamiento del melanoma avanzado. *OncoLog* [internet].2014. [citado 27 mar 2016]; 59(2). Disponible en: <https://www2.mdanderson.org/depts/oncolog/sp/articles/14/2-feb/2-14-1.html>
5. AECC. Asociación Española Contra el Cáncer. [internet]. Madrid: AECC; c2012 [citado 4 abr 2016]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/MELANOMA/Paginas/incidencia.aspx>
6. ACS: American Cancer Society.[internet]. EEUU:ACS; c2016 [citado 10 abr 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdepulmonnomicrocitico-celulasno/guiadetallada/cancer-de-pulmon-no-microcitico-celulas-no-pequenas-what-is-non-small-cell-lung-cancer>
7. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.[internet]. Madrid:SEOM; c2015 [citado 6 abr 2016]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/tumores-toracios/cancer-de-pulmon?start=8>
8. NLM: National Library of Medicine. EEUU: NLM; c2016 [citado 10 abr 2016]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007270.htm>
9. Ficha técnica de OPDIVO®.
10. Monografía de OPDIVO®.
11. AEMPS: Aengia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa.[internet]. feb 2016 [citado 8 abr 2016].

Disponible en:

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

12. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en melanoma. PT-NIVOLUMAB_MELANOMA/V1/21012016. Enr 2016.[citado 8 abr 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
13. Robert C. and others. Nivolumab en el melanoma sin mutación BRAF no tratado previamente. The New England Journal of Medicine, NEJM. 2015; 373 (4)
14. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B. Nivolumab frente a quimioterapia con melanoma avanzado con progresión después de tratamiento anti-CTLA-4 (CheckMate 037): un ensayo aleatorizado, controlado, abierto, de fase 3. The Lancet Oncology. 2015;16 (12)
15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, Pluzanski A. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non- Small-Cell Lung Cancer. The New England Journal of Medicine, NEJM. 2015;1 (13)
16. Rizvi N, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy G, Horn L. 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. 2015; 16 (9)
17. ESMO/ACF: European Society for Medical Oncology. Patient guide series: Cáncer de pulmón de células no pequeñas.[internet].2016. [citado 9 abr 2016]. Disponible en: <http://www.esmo.org/Patients/Patient-Guides/Non-Small-Cell-Lung-Cancer>
18. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. MPG: Medical Practice Group.[internet].2015 [16 abr 2016]; 1 (24). Disponible en: <http://journal.mpg.es/interior.aspx?op=articulo&idA=994&idS=&idR>