



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello

IPT, 18/2018. V1

Fecha de publicación: 31 de mayo de 2018<sup>†</sup>

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) engloba las neoplasias localizadas en la cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, hipofaringe, laringe, tráquea, cavidad oral, orofaringe, glándulas salivales, tumores odontogénicos, oído y tumores del sistema paraganglionar (1). Representan aproximadamente el 5% de cáncer en el adulto, siendo el carcinoma de células escamosas el más frecuente, constituyendo el 90% de todos los casos (2).

El CCC es más frecuente en hombres, si bien la incidencia está aumentando en mujeres debido al incremento en el hábito tabáquico. La edad media de aparición se sitúa por encima de los 50 años, aunque los tumores de nasofaringe y glándulas salivares pueden aparecer antes (3).

En España, se estimó, en el año 2012, una incidencia ajustada por edad de 33 casos/100.000/año (siendo de 16,8/100.000 en hombres y de 4,2/100.000 en mujeres), con una tasa de mortalidad de 11,7 casos/100.000/año (2,4).

Se calcula que la tasa de supervivencia al año en Europa es del 69% y a los 5 años del 40% en adultos, aunque su pronóstico depende de múltiples factores (5,6). Si se diagnostica en estadios iniciales, existe una alta probabilidad de cura, pero habitualmente, dos tercios de los pacientes son diagnosticados en estadios localmente avanzados (7). La presencia de metástasis al inicio es poco frecuente, no superando el 10%.

Los principales factores de riesgo relacionados con el CCC son el consumo de tabaco y alcohol. También se ha relacionado con la infección del virus del papiloma humano subtipo 16 (VPH-16), en el caso de CCC de orofaringe (8), constituyendo un factor pronóstico.

El tratamiento del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) depende, entre otras cosas, de la localización del tumor primario y de la extensión (6). En línea general, en los estadios iniciales de la enfermedad (estadios I y II) se realiza resección quirúrgica o radioterapia. El tratamiento de la enfermedad localmente avanzada conlleva un abordaje multidisciplinar, en el que la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, tienen un papel vital y complementario (7). Las combinaciones posibles incluyen la resección quirúrgica seguida de radioterapia, combinado o no con quimioterapia en función del riesgo de recurrencia; tratamiento conservador con quimioterapia y radioterapia concomitantes o terapia secuencial (quimioterapia de inducción seguida de quimioterapia/radioterapia concurrente) si no es posible realizar la resección quirúrgica (2).

Alrededor del 10-20% de los pacientes en estadios iniciales de la enfermedad y el 50% en enfermedad localmente avanzada presentan recaídas a nivel locorregional o a distancia (7, 9). En los pacientes con CCECC recurrente o metastásico, no candidatos a cirugía y/o radioterapia, el tratamiento paliativo con terapia sistémica constituye el

estándar de tratamiento. Los esquemas basados en platino (carboplatino o cisplatino) son la primera opción de tratamiento en la mayoría de los casos (10).

Sin embargo, en aquellos pacientes que progresan durante o tras el tratamiento con platino, las opciones son más limitadas y no existe actualmente un estándar de tratamiento definido. Entre los agentes más utilizados se encuentran cetuximab, metotrexato o taxanos (paclitaxel o docetaxel) administrados en monoterapia.

## NIVOLUMAB (OPDIVO®) (11)

Nivolumab en monoterapia está indicado en adultos en el tratamiento de cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) que progresen durante o después del tratamiento basado en platino.

Nivolumab también está indicado en el tratamiento en adultos del melanoma (sólo o en combinación con ipilimumab), el cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) localmente avanzado o metastásico, el carcinoma de células renales (CCR) avanzado y en el linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario.

Nivolumab se presenta como un concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión en viales de 4 ml y 10 ml. La dosis recomendada de nivolumab es de 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 especialmente en reacciones adversas inmunorrelacionadas.

## Farmacología (11)

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está 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 (12)

Los datos de eficacia de nivolumab en el tratamiento del CCECC, proceden del ensayo clínico CHECKMATE-141 (CA209141). Se trata de un ensayo abierto, aleatorizado, fase III en el que se incluyeron pacientes con CCECC (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe), recurrente o metastásico, estadios III o IV, no susceptible a terapia local con intención curativa y cuyo tumor hubiera presentado progresión o recurrencia en los 6 meses posteriores a la última dosis recibida de quimioterapia con platino (en el contexto de terapia adyuvante, neoadyuvante, en el tumor primario o recurrente o metastásico). Los pacientes debían presentar un estado funcional  $\leq 1$  según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), enfermedad medible (por TAC o resonancia magnética) según criterios RECIST 1.1 y no haber recibido radioterapia con intención curativa o paliativa en las 4 ó 2 semanas previas, respectivamente. Además, en los pacientes con tumor de orofaringe, debía conocerse el estado de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) [VPH-16 positivo o VPH-16 negativo].

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de septiembre de 2017.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales o leptomeningeas activas, aquellos con carcinoma de nasofaringe, glándulas salivares, carcinoma escamoso de origen desconocido o aquellos cuyo tumor fuese de histología no escamosa. Otros criterios de exclusión fueron: historial de enfermedad autoinmune, inmunosupresión sistémica, infección por VIH, virus de hepatitis C o B o haber sido tratado previamente con otro estimulante de células T.

La variable primaria del estudio fue la supervivencia global (SG) y las variables secundarias la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO), evaluadas estas últimas por el investigador según criterios RECIST 1.1. Como variables exploratorias se incluyeron, entre otras, la duración de la respuesta (DR), evaluada por el investigador según criterios RECIST 1.1, el tiempo hasta la respuesta (TR), la asociación entre la expresión basal de PD-L1 y la eficacia y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Para la evaluación de la CVRS se utilizó el cuestionario de calidad de vida de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* [EORT], QLQ C30, que consta de 30 ítems, dividido en cinco escalas funcionales (física, rol, social, emocional y cognitiva), tres escalas de síntomas (fatiga, náuseas y vómitos) y una escala global de salud y calidad de vida y el módulo específico de cabeza y cuello, QLQ-H&N35. El estado de salud percibido por el paciente se evaluó mediante el cuestionario EQ-5D que comprende cinco dimensiones, movilidad, autocuidado, actividades de la vida cotidiana, dolor/malestar y ansiedad/depresión. También se llevaron a cabo análisis exploratorios *post hoc* de eficacia atendiendo al estatus VPH-16 (positivo vs. negativo) y a la expresión de PD-L1 (<1%, ≥1%) junto con el estatus VPH-16.

Un total de 361 pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 a recibir tratamiento con nivolumab 3 mg/kg administrado cada dos semanas mediante perfusión intravenosa de 60 minutos (n=240) o bien alguna de las siguientes opciones (n=121):

- Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> IV dosis única, seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente.
- Metotrexato 40-60 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente.
- Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente (podía aumentarse a 40 mg/m<sup>2</sup>).

El investigador debía indicar la opción elegida para cada paciente (cetuximab, metotrexato o docetaxel) antes de la aleatorización.

Se permitieron reducciones de dosis en los pacientes que recibieron el tratamiento control pero no en los que recibieron nivolumab. En ambos brazos se permitió retrasar las dosis.

La eficacia se evaluó en la población por intención de tratar (ITT), estratificando en función de si habían recibido tratamiento previo con cetuximab (sí/no).

En cuanto a las características basales, los pacientes incluidos en el ensayo tenían una mediana de edad de 60 años (28; 83), de los que el 5% tenían 75 años o más, siendo mayoritariamente hombres (83%) de raza blanca (83%). El 78% presentaban un estado funcional ECOG de 1 (sólo 4 pacientes ECOG ≥ 2) y el 90% se encontraban en un estadio IV de la enfermedad, siendo la cavidad oral el lugar del tumor primario en cerca del 50% de los casos. Ambas ramas de tratamiento estuvieron bien balanceadas, a excepción de la proporción de pacientes menores de 65 años, que fue un 9% mayor en el grupo de nivolumab, y el porcentaje de fumadores/ex fumadores, con un 80% y 70% respectivamente en los brazos experimental y control.

En los pacientes cuyo tumor primario era de orofaringe, cerca del 26% dieron positivo para el VPH-16. Respecto a los tratamientos previamente recibidos, el 54% de los pacientes habían recibido 2 ó más líneas de tratamiento y el 47% había recibido tratamiento previo

para la enfermedad metastásica (el 17% 2 ó más líneas). La mayoría había recibido radioterapia (91%) y cirugía (88%) previas. Todos los pacientes habían recibido terapia con platino, siendo el tiempo hasta progresión desde la última dosis recibida de ≤ 2 meses en el 49% de los casos. Hubo 13 pacientes (3,6%) en los que la progresión se produjo más allá de los 6 meses. Los tratamientos previos más frecuentes en los brazos experimental y control fueron cisplatino (75% en ambos brazos), cetuximab (63% y 60%), carboplatino (54% y 55%), fluorouracilo (50% en ambos brazos), docetaxel (34% y 36%) y paclitaxel (28% y 22%).

Los resultados de eficacia de la variable principal procedentes de un análisis intermedio planeado (18 diciembre 2015) cuando se habían producido un 55% de eventos en el brazo de nivolumab, con una mediana de seguimiento de 5,3 meses (0,0; 16,8) en el brazo de nivolumab y 4,6 meses (0,0; 15,2) en el brazo control muestran la superioridad de nivolumab frente a la terapia estándar (HR 0,70 [IC 97,73% 0,51; 0,96], p = 0,0101), siendo las medianas de SG respectivamente de 7,49 meses y 5,06 meses.

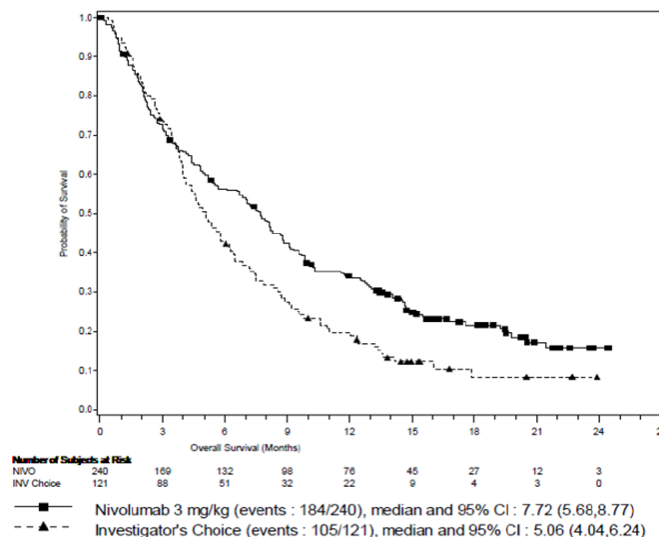
Datos actualizados de SG tras un periodo de seguimiento mínimo de 11,4 meses (20 septiembre 2016) muestran resultados similares (HR=0,71[IC95% 0,55-0,90], p =0,0048) (Figura 1), con tasas de supervivencia a los 6, 12 y 18 meses respectivamente, del 56,5%, 34% y 21,5% con nivolumab y del 43%, 19,7% y 8,3% en el brazo control.

En el momento del análisis, el 6,8% de los pacientes seguía en tratamiento con nivolumab frente al 0,9% en el brazo control.

Los resultados de SG frente a los distintos tratamientos del brazo control muestran un HR de 0,49 (IC 95% 0,29-0,84), 0,57 (IC 95% 0,41-0,78) y 0,92 (IC 95% 0,66-1,29) para cetuximab, metotrexato y docetaxel respectivamente (Figura 2).

En cuanto a la SLP, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento experimental y el control (HR 0,87 [IC95% 0,69-1,11]), con medianas de 2,04 meses y 2,33 meses respectivamente (Figura 3).

**Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SG (CA209141)**



La TRO fue de un 13,3% y 5,8% (RC de un 2,5% y 0,8%), con una mediana hasta respuesta de 2,1 meses y 2 meses y una duración de respuesta de 9,7 meses y 4 meses para nivolumab y brazo control respectivamente.

En la tabla 1 se recogen los principales resultados de eficacia.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de SG por agente (CA209141)

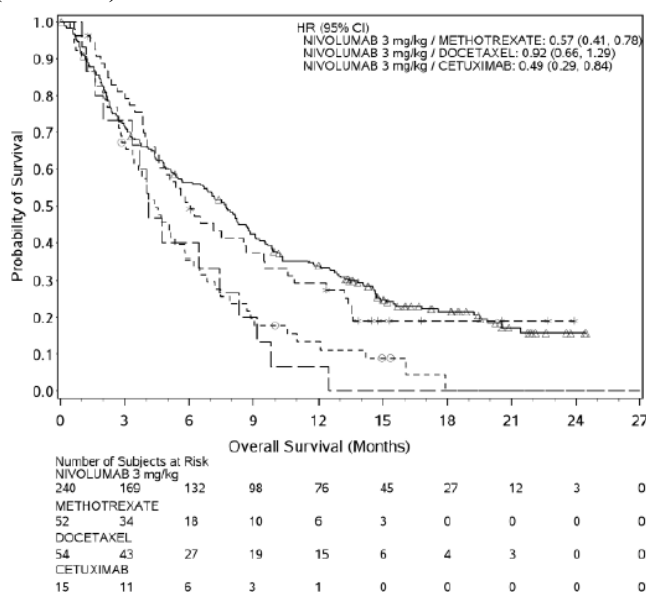
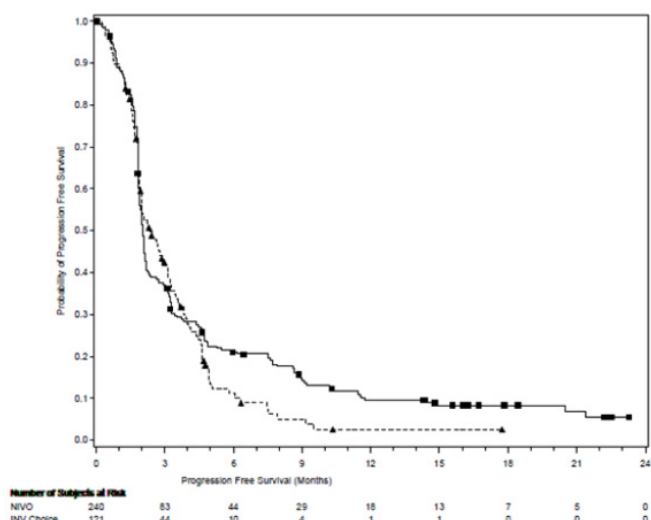


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de SLP (CA209141)

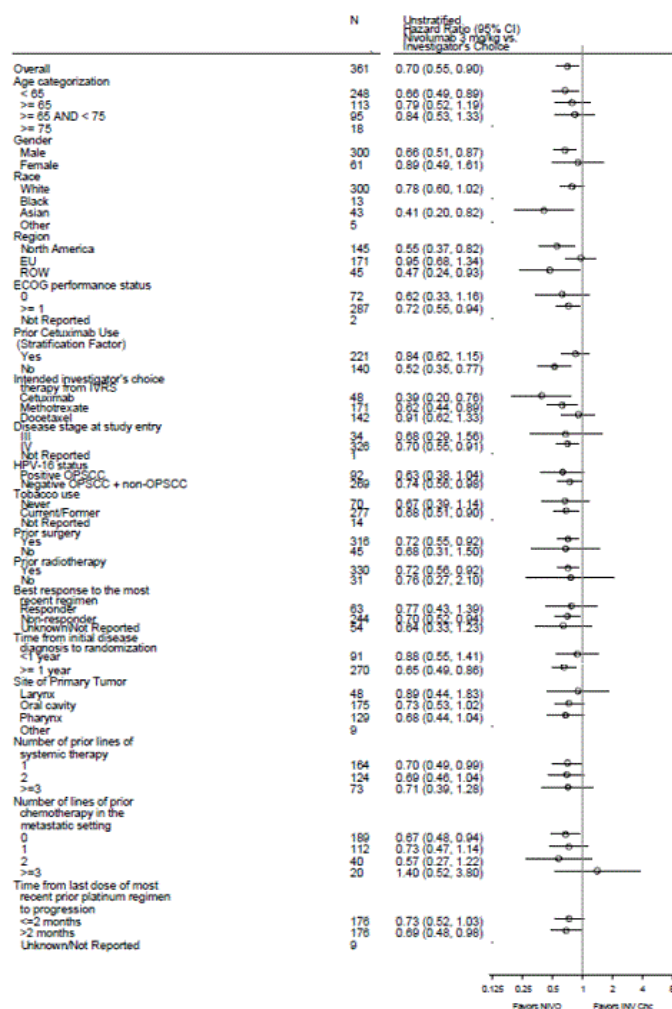


El 35% y 38% de los pacientes en los brazos experimental y control recibieron algún tratamiento posterior, de los que un 30% y 32% recibieron terapia sistémica. En el brazo de nivolumab los tratamientos más frecuentes fueron cetuximab (10%), paclitaxel (8%), metotrexato (7%) y docetaxel (4%). En el brazo control los más frecuentes fueron cetuximab (8%), pembrolizumab (7%), fluorouracilo (7%) y metotrexato (6%).

En el análisis exploratorio pre-especificado donde se analizó la asociación entre la SG y el nivel de expresión de PD-L1 en las células tumorales se obtuvieron los siguientes resultados: PD-L1 es  $\geq 1\%$ , HR 0,53 (IC95% 0,37 - 0,77) y medianas de SG de 8,1 meses y 4,7 meses; PD-L1 < 1%, HR 0,83 (IC95% 0,54 - 1,29) y medianas de SG de 6,1 meses y 5,5 meses para nivolumab y grupo control respectivamente.

En la figura 4 se recogen los resultados del análisis de subgrupos.

Figura 4. Forest plot de SG por subgrupos de pacientes



Se llevó a cabo un análisis *post hoc*, para analizar la influencia sobre la eficacia de nivolumab de la expresión de PD-L1, no sólo en el tumor sino también en células inmunes relacionadas con el tumor (TAIC, de sus siglas en inglés) y con la localización de estas células (intratumoral y peritumoral). La expresión abundante de TAIC+PD-L1 o su presencia intratumoral parece asociarse con una mayor eficacia de nivolumab vs. el tratamiento control.

El HR de SG para los sujetos VPH-positivos fue de 0,56 (IC95% 0,32-0,99) y en los que eran VPH-negativos de 0,73 (IC95% 0,42-1,25). En una actualización posterior de los datos de eficacia en función del estado de VPH, los HR de SG sugieren un mayor beneficio con nivolumab (0,63 [IC 95% 0,38-1,04], 0,64 [IC 95% 0,40-1,03] y 0,78 [IC 95% 0,55-1,10] para VPH-positivo, VPH-negativo y VPH-desconocido, respectivamente).

Se realizó otro análisis *post hoc* de la SG en función de la expresión de PD-L1 ( $\geq 1\%$ , < 1%) y del estatus de la infección por VPH-16 (positivo, negativo). En todos los subgrupos analizados, nivolumab parece mostrar una mayor eficacia que el tratamiento elegido por el investigador (con HR entre 0,43 y 0,59), excepto en el grupo de pacientes con PD-L1 < 1% y en los que el estado de la infección por VPH-16 era desconocido (HR 1,43 [IC 95% 0,72-2,88]).

Resultados de calidad de vida evaluados a las semanas 9 y 15 desde la aleatorización indican que los pacientes tratados con nivolumab estabilizan o presentan una leve mejoría en diferentes parámetros que evalúan dicha calidad a diferencia del grupo control donde se observa un empeoramiento significativo (13).

**Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo CA209141**

	Nivolumab (n= 240)	Elección del investigador (n= 121)
<b>Supervivencia global</b>		
Eventos, n (%)	184 (76,7)	105 (86,8)
Hazard (IC 95%) <sup>a</sup>		0,71 (0,55; 0,90)
valor-p <sup>b</sup>		0,0048
Mediana, meses (IC 95%)	7,72 (5,68; 8,77)	5,06 (4,04; 6,24)
Tasa a los 6 meses (IC 95%)	56,5 (49,9; 62,5)	43 (34; 51,7)
Tasa a los 12 meses (IC 95%)	34,0 (28,5; 40,1)	19,7 (13,0; 27,3)
Tasa a los 18 meses (IC 95%)	21,5 (16,2; 27,4)	8,3 (3,6; 15,7)
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Eventos, n (%)	204 (86,0)	104 (86,0)
Hazard ratio (IC 95%)		0,87 (0,69; 1,11)
valor-p		0,2597
Mediana meses (IC 95%)	2,04 (1,91; 2,14)	2,33 (1,97; 3,12)
Tasa a los 6 meses (IC 95%)	21 (15,9; 26,6)	11,1 (5,9; 18,3)
Tasa a los 12 meses (IC 95%)	9,5 (6,0; 13,9)	2,5 (0,5; 7,8)
<b>Respuesta objetiva confirmada<sup>c</sup></b>		
n (%)	32 (13,3)	7 (5,8)
IC 95%	(9,3; 18,3)	(2,4; 11,6)
Respuesta completa, n (%)	6 (2,5)	1 (0,8)
Respuesta parcial, n (%)	26 (10,8)	6 (5,0)
Enfermedad estable, n (%)	55 (22)	43 (35,5)
Odds ratio (IC 95%)		2,49 (1,07; 5,82)
<b>Tiempo hasta la respuesta</b>		
Mediana, meses (rango)	2,1 (1,8; 7,4)	2 (1,9; 4,6)
<b>Duración de la respuesta</b>		
Mediana, meses (IC 95%)	9,7 (2,8; 20,3+)	4,0 (1,5+; 8,5+)
<b>Supervivencia global según expresión de PD-L1</b>		
<b>PD-L1 ≥ 1%</b>		
Eventos, n (número de sujetos)	66 (88)	55 (61)
HR (IC 95%)		0,53 (0,37; 0,77)
Mediana, meses (IC 95%)	8,1 (6,5; 9,5)	4,7 (3,8; 6,2)
<b>PD-L1 &lt; 1%</b>		
Eventos, n (número de sujetos)	56 (73)	32 (38)
HR (IC 95%)		0,83 (0,54; 1,29)
Mediana, meses (IC 95%)	6,1 (4,4; 10)	5,5 (3,7; 8,5)
<b>PD-L1 no cuantificable</b>		
Eventos, n (número de sujetos)	62 (79)	18 (22)
HR (IC 95%)		0,90 (0,53; 1,52)
Mediana, meses (IC 95%)	7,8 (3,8; 9,7)	5,8 (3,6; 8,9)

a. Nivolumab vs elección del investigador. Derivado de un modelo de riesgo proporcional estratificado.  
b. Basado en una prueba de Long-rank estratificada en función del tratamiento previo con cetuximab (sí, no); el correspondiente nivel de significación O'Brien-Fleming que limita la eficacia es 0,0227.  
c. En el grupo de nivolumab hubo dos pacientes con respuesta completa y siete pacientes con respuesta parcial que tenían una expresión de PD-L1 < 1%.  
Abreviaturas: IC = intervalo de confianza.

## Seguridad (12)

Los datos de seguridad de nivolumab en el tratamiento de CCC se basan en los datos recogidos de 347 pacientes (236 en el brazo de nivolumab y 111 en el brazo control) que participaron en el ensayo clínico CA209141.

Los datos de seguridad proceden de la actualización realizada a fecha 20 de septiembre de 2016, con un seguimiento mínimo de 11,4 meses.

La mediana de duración del tratamiento con nivolumab en el ensayo CA209141 fue de 1,9 meses (0; 16+), inferior a la de otros ensayos clínicos en los que ha sido evaluado (melanoma, CNMP o CCR). La mediana de dosis recibidas fue de 5 (1; 34).

Se describieron efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento en el 61,9% de participantes del grupo de nivolumab y en el 79,3 % del grupo control. Los EA más frecuentes con nivolumab fueron: fatiga (15,7%), náuseas (9,3%), diarrea (8,5%), erupción cutánea (8,1%), prurito (8,1%), disminución del apetito (8,1%) y anemia (5,1%). Los EA relacionados con el fármaco de

grado 3-4 se notificaron en un 15,3% en el grupo de nivolumab y en un 36 % en el grupo control. Los EA grado 3-4 más frecuentes fueron la fatiga (2,1%) y la anemia (1,3%) en el grupo de nivolumab, y la neutropenia en el grupo de las terapias estándar.

Respecto a los eventos adversos graves (SAEs) relacionados con el tratamiento, se notificaron en un 7,2% en el brazo experimental y en un 15,3% en el brazo control. En el grupo de nivolumab la neumonitis fue el único SAEs registrado en dos pacientes (0,8%).

Durante el ensayo clínico, se notificaron tres muertes atribuidas por el investigador a la toxicidad del fármaco, dos en la rama de nivolumab (neumonitis grado 3 e hipercalcemia grado 5), y una en la rama control en tratamiento con docetaxel (neumonía grado 5). El resto de muertes estuvieron relacionadas mayoritariamente con la progresión de la enfermedad (64% y 78,4% en los brazos experimental y control respectivamente).

En cuanto a los EA de especial interés (gastrointestinales, endocrinos, hepáticos, pulmonares, renales o cutáneos), los más frecuentes relacionados con el tratamiento con nivolumab fueron los EA cutáneos (16,9%), principalmente prurito y erupción cutánea, endocrinos (9,3%), entre ellos hipotiroidismo, y los gastrointestinales (8,5%). La mayoría fueron de grado 1-2, manejables y se resolvieron con la administración de medicamentos inmunomoduladores (generalmente corticoides).

La frecuencia de EA de cualquier causa que provocaron un abandono del tratamiento fue similar en ambos grupos (23,3 % vs. 22,5 %), siendo del 3,8% en el grupo de nivolumab y del 9% en el grupo control los abandonos debidos a EA relacionados con el tratamiento.

Con respecto a la inmunogenicidad, la incidencia de anticuerpos anti-fármaco era baja (8,8%) y no parece tener efecto sobre la seguridad de nivolumab.

En términos generales, el perfil de seguridad de nivolumab en el tratamiento del CCR es congruente con la experiencia previa de nivolumab en otras indicaciones (los EA más frecuentes (1 paciente de cada 10) son cansancio, diarrea, náuseas, erupción cutánea y prurito de intensidad leve o moderada en su mayoría).

No existen datos de seguridad en población pediátrica, ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática, embarazadas o en periodo de lactancia.

## DISCUSIÓN

Los pacientes con CCECC recurrente o metastásico tienen un pronóstico pobre, estimándose una tasa de supervivencia al año de 5-33% (SG media de 6-9 meses). En estos pacientes, una de las primeras opciones de tratamiento consiste en la combinación de un platino (cisplatino o carboplatino) con otros agentes, como cetuximab y 5-fluorouracilo, que han demostrado alcanzar tasas de respuesta del 36% con una mediana de SG de 10 meses (6, 8, 14).

El pronóstico es aún más desfavorable para aquellos pacientes que progresan durante o tras el tratamiento de primera línea, en los que las medianas de supervivencia se sitúan en torno a los 5-6 meses (15).

Las opciones de tratamiento para estos pacientes son limitadas y la elección de una u otra alternativa va a venir marcada en gran parte por el estado funcional del paciente (8) y consistirá, en muchos casos, en la administración del mejor tratamiento de soporte. Hasta el momento, no existe en Europa ningún fármaco autorizado específicamente para el tratamiento del CCECC tras fracaso al tratamiento con platino. En la práctica, entre los agentes más utilizados se incluyen metotrexato, paclitaxel, docetaxel o cetuximab, todos ellos administrados en monoterapia.

Metotrexato ha conseguido medianas de SG de 6,7 y 6,8 meses en dos ensayos fase III, con tasas de respuesta del 3,9% y 6% (16,



17). Paclitaxel, administrado semanalmente, consiguió una tasa de respuesta parcial del 43% y una mediana de SG de 8,5 meses en un ensayo fase II en pacientes con CCECC metastásico resistentes al tratamiento con platino (18). La tasa de respuesta global alcanzada con la administración semanal de docetaxel oscila entre el 7% y el 13%, con unas medianas de SG de 3,9 y 6,9 meses (19, 20). Cetuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (EGFR), demostró en un ensayo fase II (n=103), una tasa de respuesta global del 13% y una mediana de SG de 5,9 meses (21).

Nivolumab ha sido autorizado en el tratamiento del CCECC tras demostrar superioridad frente a los esquemas de tratamiento elegidos por el investigador que constituían el brazo control (metotrexato, docetaxel y cetuximab). Nivolumab consiguió una mejora estadísticamente significativa (HR 0,71 [IC 95% 0,55-0,90]) en la SG con un incremento en la mediana de SG de 2,66 meses y una tasa de supervivencia a los 12 meses del 34%, superior a la alcanzada en el brazo control (19,7%) (12). Este aumento, aunque modesto, podría considerarse relevante teniendo en cuenta el contexto en el que nos encontramos y las escasas opciones terapéuticas que tienen estos pacientes.

El beneficio con nivolumab se observa a partir de los tres meses, momento en que las curvas de supervivencia se separan (ver figura 1). Esto parece indicar que los pacientes con pronóstico muy desfavorable (aproximadamente supervivencia menor de 3 meses) podrían no obtener beneficio adicional con nivolumab. Durante este periodo inicial, el número de eventos registrados en ambos brazos de tratamiento es similar (28,5% vs. 26%, brazos experimental y control respectivamente).

Al comparar de manera individual la eficacia de nivolumab frente a cada uno de los esquemas de tratamiento posibles, el beneficio se mantiene a favor de nivolumab en todos los casos. Sin embargo, las diferencias observadas en términos de SG no alcanzaron la significación estadística en la comparación frente a docetaxel (HR 0,92 [IC95% 0,66-1,29]). En los primeros cuatro meses de tratamiento el número de muertes entre los tratados con nivolumab fue superior al observado con docetaxel, tal y como indican las curvas de supervivencia (ver figura 2), algo también observado en melanoma y CNMP no escamoso. El retraso en el inicio de acción de nivolumab, asociado a ciertos factores de mal pronóstico (estado funcional ECOG > 0, progresión rápida de la enfermedad o alta carga tumoral) podrían, en cierta medida explicar este hecho.

Las tasas de respuesta alcanzadas con nivolumab también fueron superiores a las alcanzadas en el brazo control (13,3% vs. 5,8%), con un 2,5% de respuestas completas. No se observaron, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas en la SLP (HR 0,87 [IC95% 0,69-1,11]), aunque a partir de los cuatro meses las curvas de SLP se separan y se mantienen separadas a lo largo del ensayo, fenómeno ya observado en otros ensayos clínicos con nivolumab.

Una limitación de este ensayo podría ser su diseño abierto, que podría afectar a variables menos robustas como son la SLP o la TRO. Este diseño no es infrecuente en ensayos de estas características, donde las marcadas diferencias en toxicidad de los tratamientos utilizados hacen difícil un enmascaramiento. No obstante, disponer de una variable principal robusta, como es la SG, hace que los resultados cobren validez.

En cuanto a las características de la población del estudio, cabe señalar que el número de pacientes con un estado funcional  $\geq 2$  (1%) y aquellos de 75 años o más (5%) era muy reducido, por lo que los datos de eficacia y seguridad en estos subgrupos son limitados. Tampoco se incluyeron en el ensayo pacientes con metástasis cerebrales o leptomeningea activas ni aquellos con carcinoma de nasofaringe, glándulas salivares, carcinoma escamoso de origen desconocido o los que presentarían un tumor de histología no escamosa.

En general, los resultados del análisis preespecificado de subgrupos fueron similares a los obtenidos para la población global, si bien, existen algunos subgrupos en los que el beneficio, en términos de eficacia, obtenido con nivolumab parece más limitado. En el subgrupo de pacientes de Europa (n=171) no se observa un beneficio claro con nivolumab en SG e incluso el beneficio parece inclinarse a favor del brazo control (HR 1,27 [IC95% 0,90-1,78]) en lo que a SLP se refiere. Sin embargo, el elevado número de subgrupos analizados – que aumenta la probabilidad de encontrar relaciones espúreas– y la falta de plausibilidad biológica que apoye dicho resultado, impiden sacar conclusiones al respecto.

El análisis de subgrupos en relación a los posibles tratamientos recibidos en el brazo control, confirma el beneficio en eficacia (SG) de nivolumab frente a cetuximab (HR=0,49; IC95% 0,29-0,84) y metotrexato (HR=0,57; IC95% 0,41-0,78), pero no frente a docetaxel (HR=0,92; IC95% 0,66-1,29). Hay que tener en cuenta que, aunque esta información proviene de un análisis de subgrupos, podría resultar de importancia en el posicionamiento, ya que estos tratamientos podrían ser opciones terapéuticas posibles en práctica clínica para estos pacientes e incluso hubieran podido justificar la inclusión de distintas ramas de tratamiento en el estudio.

El beneficio de nivolumab también podría ser inferior en los pacientes previamente tratados con cetuximab (n=221). El tratamiento previo o no con cetuximab fue un criterio de estratificación del estudio y además, podría existir cierta plausibilidad biológica para este hallazgo, ya que la resistencia a cetuximab por medio de una mutación RAS pudiera desinhibir la vía de señalización y control relacionada con el EGFR, haciendo más agresivo al tumor, por lo que nivolumab podría ser menos eficaz en estos pacientes. No obstante, la dudosa interacción y el elevado número de factores analizados hacen que la diferencia de efecto pueda deberse al azar, y resultar de nula aplicabilidad. Por otro lado, los pacientes que expresan PD-L1  $\geq 1\%$  son los que parecen obtener un mayor beneficio de la inmunoterapia con nivolumab (HR 0,53 [IC 95% 0,37-0,77]) comparado con el subgrupo de pacientes en que la expresión es  $< 1\%$  (HR 0,83 [IC 95% 0,54-1,29]) tal y como ya se ha visto en otros ensayos clínicos con nivolumab en otros tumores, como CNMP no escamoso o melanoma donde el nivel de expresión de PD-L1 en la célula tumoral pudiera ser un factor predictivo de eficacia de nivolumab. Sin embargo, no existe significación estadística en base a la p de interacción por lo que no es posible descartar que esas diferencias puedan ser debidas al azar, lo que dificulta la posibilidad de extraer conclusiones al respecto. Lo mismo ocurre en el análisis según status de VPH-16.

El ensayo pivotal CHECKMATE-141 (CA209141) muestra superioridad de nivolumab frente a la terapia estándar (metotrexato, docetaxel y cetuximab) en términos de SG y TRO, aunque no en SLP. En los criterios de inclusión se especifica que los pacientes debían presentar progresión durante el tratamiento o en los 6 meses posteriores (es decir, pacientes refractarios a platino). Son pacientes con mal pronóstico y con escasas alternativas de tratamiento, ya que no serían candidatos a recibir retratamiento con dobles con platino o con platino/5FU/cetuximab, que aporta varios meses más de supervivencia, a diferencia de los pacientes no refractarios.

Desde el punto de vista de la seguridad y tolerabilidad, nivolumab presenta un perfil más favorable que el tratamiento elegido por el investigador. El número de EA observados con nivolumab fue menor que en el brazo control (62% vs. 72%), siendo los más frecuentes fatiga, náuseas y diarrea. La gravedad de los EA registrados fue también menor en el brazo de nivolumab (7% vs. 15%).

## CONCLUSIÓN

Nivolumab ha demostrado una mejora en la mediana de SG de 2,66 meses (HR 0,71 [IC 95% 0,55-0,90]) y una TRO del 13% frente al 5,8% con la opción de tratamiento seleccionada por el

investigador (metotrexato, docetaxel, cetuximab) en pacientes con CCECC recurrente o metastásico refractario, es decir, que han progresado durante el tratamiento o en menos de 6 meses tras el último ciclo con platino. Las diferencias observadas en SLP no fueron estadísticamente significativas (HR 0,87 [IC 95% 0,69-1,11]. Este resultado se considera relevante, aunque modesto. El beneficio se confirma frente a metotrexato y cetuximab, pero existen dudas frente a docetaxel, si bien la potencia estadística es insuficiente para comprobarlo.

Nivolumab presenta un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable y más favorable que el brazo control (metotrexato, cetuximab y, particularmente, más que docetaxel).

Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y seguridad, nivolumab sería una opción de tratamiento a considerar en pacientes que han progresado durante el tratamiento con platino o durante los 6 meses posteriores. Antes de iniciar el tratamiento, los médicos prescriptores deben tener en cuenta la aparición retardada del efecto de nivolumab en pacientes con características de peor pronóstico y/o enfermedad agresiva. En el cáncer de cabeza y cuello, se ha observado un mayor número de muertes durante los 3 primeros meses en el grupo de nivolumab comparado con el de docetaxel, siendo los factores asociados a muertes tempranas el estado funcional (ECOG >0), la enfermedad de progresión rápida durante un tratamiento previo con platino y la alta carga tumoral. El tratamiento con nivolumab se mantendrá hasta progresión radiológica confirmada o clínica o hasta toxicidad inaceptable.

Así mismo, y tal y como ya se ha observado en otros tumores, el beneficio de nivolumab podría ser menor en los pacientes con una baja o nula expresión de PD-L1 (<1%). Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados del análisis de subgrupos, se desconoce en qué medida dichos resultados podrían ser fruto del azar, por lo que no es posible, por el momento, extraer conclusiones al respecto.

## 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 el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.*

## REFERENCIAS

- World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Editado por: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Lyon, 2005.
- Mesía R, Pastor M, Grau JJ, Del Barc E. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) Clin Transl Oncol (2013) 15:1018–1024.
- Sociedad Española de Oncología Médica. Tumores de cabeza y cuello. Disponible en: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/orl?start=1#content> (Acceso mayo 2017).
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013; 49(6):1374-403.
- Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROcare-5 population-based study. Eur J Cancer. 2015 Sep 6. pii: S0959-8049(15)00749-2.
- Grégoire V, Lefebvre J.L, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHSN–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology (2010) 21 (Supplement 5): v184–v186.
- Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. Lancet. 2008; 371(9625):1695-709.
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers: Very advanced Head and Neck Cancer. Versión 1. 2017. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf) (Acceso mayo 2017).
- Zhang X, Yang H, Lee JJ, Kim E, Lippman SM et al. MicroRNA-related genetic variations as predictors for risk of second primary tumor and/or recurrence in patients with early-stage head and neck cancer. Carcinogenesis. 2010; 31(12):2118-23.
- Sacco AG, Cohen EE. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2015; 33(29):3305-13.
- Ficha Técnica de Opdivo® (nivolumab). 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).
- European Public Assessment Report de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003985/WC500229517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500229517.pdf).
- Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016;375(19):1856-1867.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008; 359(11):1116-27.
- Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, Schulten J, Chomette P et al. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Front Oncol. 2017; 7:72.
- Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2009; 27(11):1864-71.
- Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M. Afatinib versus methotrexate as second line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16(5):583-94.
- Grau JJ, Caballero M, Verger E, Monzó M, Blanch JL. Weekly paclitaxel for plain-resistant stage IV head and neck cancer patients. Acta Otolaryngol. 2009; 129(11):1294-9.
- Cho BC, Keum KC, Shin SJ, Choi HJ, Lee YJ, Kim SH, Choi EC, Kim JH. Weekly docetaxel in patients with platinum-refractory metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Chemother Pharmacol. 2009; 65(1):27-32.
- Specenier P, Rasschaert M, Vroman P, Van den Brande J, Dyck J et al. Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Am J Clin Oncol. 2011; 34(5):472-7.
- Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. J Clin Oncol. 2007; 25(16):2171-7.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

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.