

# Nivolumab per al tractament del càncer de cèl·lules escatoses de cap i coll en progressió durant o després d'un tractament basat en platí

**Consell Assessor de la Medicació Hospitalària**

Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

5 de juliol de 2018



**CatSalut**

Servei Català  
de la Salut



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Experts clínics externs: Dra. Irene Braña (Servei d'Oncologia mèdica de l'Hospital de la Vall d'Hebrón), Dr. Ricard Mesía (Servei d'Oncologia mèdica de l'Institut Català d'Oncologia) i Dr. Miquel Àngel Seguí (Servei d'Oncologia mèdica de l'Hospital Parc Taulí de Sabadell).
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia/Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Sandra Fontanals /Mireia Riba

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Nivolumab per al tractament càncer de cèl·lules escatoses de cap i coll en progressió durant o després d'un tractament basat en platí. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2018, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2018: CatSalut – [www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)

## Índex

---

Índex .....	3
1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut .....	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	5
3. Àrea descriptiva del medicament.....	6
3.1. Mecanisme d'acció .....	6
3.2. Indicacions i data d'autorització .....	7
3.3. Posologia i forma d'administració.....	7
3.4. Utilització en poblacions especials .....	8
3.5. Dades farmacocinètiques.....	8
4. Evidència disponible .....	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	9
5.1. Assaigs clínics.....	9
6. Avaluació de la seguretat .....	16
6.1. Esdeveniments adversos.....	16
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	18
6.3. Pla de gestió de riscos.....	19
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	20
8. Àrea econòmica.....	22
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	22
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	23
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	26
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	26
Avaluacions per altres organismes.....	27
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	28
Bibliografia.....	30

## 1. Punts clau

---

- En l'estudi CheckMate-141 nivolumab ha estat comparat amb la quimioteràpia (metotrexat, cetuximab o texans) en pacients amb càncer de cap i coll escatós, recurrent o metastàtic (estadi III o IV), no susceptibles de tractament local amb intenció curativa i en els que el tumor hagués presentat progressió o recurrència en els 6 mesos posteriors a l'última dosi rebuda de quimioteràpia amb platí (en el context del tractament adjuvant, neoadjuvant, en el tumor primari o recurrent o metastàtic).
- La posologia de nivolumab avaluada ha estat de 3 mg/kg. L'autorització inicial per part de les agències reguladores de la indicació avaluada es basa en aquesta dosi. Tanmateix, recentment s'ha aprovat per part de la EMA l'ús d'una dosi fixa de nivolumab de 240 mg cada 2 setmanes.
- Nivolumab ha demostrat una millora estadísticament significativa de l'SG mediana amb nivolumab (2,66 mesos, HR=0.68 segons anàlisi actualitzat a setembre de 2017). El benefici es manté favorable a nivolumab amb el seguiment a llarg termini (>24 mesos) i es considera clínicament rellevant. Cap altre tractament en l'escenari de refractarietat al platí ha estat capaç de millorar l'SG.
- El benefici de nivolumab, en termes d'SG, es manté a través de la majoria de subgrups de pacients analitzats i independentment del nivell d'expressió de PD-L1 i de la positivitat del virus del papil·loma humà (VPH). Tanmateix les diferències no van ser estadísticament significatives en la subpoblació de PD-L1<1%.
- Nivolumab presenta un perfil de seguretat i tolerabilitat acceptable i més favorable que el braç control (metotrexat, cetuximab i, particularment, més que docetaxel).
- Els pacients tractats amb nivolumab van experimentar menys esdeveniments adversos de grau 3 o 4 relacionats amb el tractament enfront dels pacients tractats amb tractament estàndard (13,1% vs 35,1%).
- Respecte la qualitat de vida, els pacients tractats amb nivolumab generalment van mantenir les funcions físiques, socials i sensorials comparat amb els tractats amb quimioteràpia, que van experimentar notables reduccions. El temps fins el deteriorament de la majoria dels dominis funcionals, es va produir en el doble de temps en el braç de nivolumab en comparació amb el braç control.
- Segons l'escala ESMO-MCBS versió 1.1 que valora la magnitud del benefici clínic que aporta un fàrmac oncològic, nivolumab obtindria una puntuació de 5 (1-5)

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

---

### 2.1. Descripció del problema de salut

El càncer de cap i coll (CCC) és una patologia heterogènia que agrupa als càncers de la cavitat nasal, sinus paranasals, oïda, glàndules salivars, cavitat oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe i laringe. La histologia epidermoide o escatosa és la més freqüent (90% dels casos) i les seves localitzacions més freqüents són cavitat oral, orofaringe, hipofaringe i laringe.

Els principals factors de risc relacionats amb el CCC són el consum de tabac i alcohol. També s'ha relacionat amb la infecció del virus del papil·loma humà subtipus 16 (VPH-16), en el cas de CCC d'orofaringe, constituint un factor pronòstic.

És més freqüent en homes, tot i que la incidència està augmentant en dones causa de l'increment en l'hàbit tabàquic. L'edat mitjana d'aparició se situa per sobre dels 50 anys, encara que els tumors de nasofaringe i glàndules salivars poden aparèixer abans.

A Espanya, es va estimar, l'any 2012, una incidència ajustada per edat de 33 casos / 100.000 / any (sent de 16,8 / 100.000 en homes i de 4,2 / 100.000 en dones), amb una taxa de mortalitat de 11,7 casos / 100.000 / any (1).

El pronòstic dels pacients varia segons l'estadi del tumor en el moment del diagnòstic. Malgrat els avenços en el tractament radical, s'estima que, entre el 30 i el 50% dels pacients amb tumors localitzats presentaran recurrència de la malaltia. Aproximadament dos terços dels pacients són diagnosticats en estadis localment avançats. El 13-22% dels pacients presenten afectació metastàtica al diagnòstic (estadi IV).

La supervivència global esperada en pacients amb càncer epidermoide recurrent o metastàtic de cap i coll es troba entorn dels 6-12 mesos. La supervivència relativa a 5 anys dels pacients amb tumors localitzats (estadi I-II) es situa al voltant del 76-83%, al 45-63% en els pacients amb tumors locorregionals avançats (III, IVA i IVB) i al voltant del 35-38% en el cas dels tumors en estadi metastàtic (IVC).

El pronòstic dels pacients que progressen a una quimioteràpia basada en platí és extremadament dolent, amb una mediana de supervivència global estimada de menys de 6 mesos. A més, aquest tumor redueix significativament la qualitat de vida, tant per la localització de la pròpia malaltia (que pot afectar la parla, aspecte físic, ingestió i respiració) com per la toxicitat i seqüeles dels tractaments emprats: la cirurgia, la radioteràpia i la quimioteràpia, i, sobretot, la combinació de tots ells.

### 2.2. Tractament de la malaltia

El tractament del càncer de cèl·lules escatoses de cap i coll (CCECC) depèn, entre altres coses, de la localització del tumor primari i de l'extensió. En general, en els estadis inicials de la malaltia (estadis I i II) es realitza resecció quirúrgica o radioteràpia. El tractament de la malaltia localment avançada comporta un abordatge multidisciplinari, en què la cirurgia, la radioteràpia i la quimioteràpia, tenen un paper complementari. Les combinacions possibles inclouen la resecció quirúrgica seguit de radioteràpia, combinada o no amb quimioteràpia en funció del risc de recurrència; tractament conservador amb quimioteràpia i radioteràpia concomitants o teràpia seqüencial (quimioteràpia d'inducció seguit de quimioteràpia / radioteràpia concurrent) si no és possible realitzar la resecció quirúrgica.

Al voltant del 10-20% dels pacients amb estadis inicials de la malaltia i el 50% amb malaltia localment avançada presenten recaigudes a nivell locoregional o a distància. En els pacients amb CCECC recurrent o metastàtic, no candidats a cirurgia i/o radioteràpia, el tractament pal·liatiu amb tractament

sistèmic constitueix l'estàndard de tractament. Els esquemes basats en platí (carboplatí o cisplatí) ±cetuximab són la primera opció de tractament en la majoria dels casos.

No obstant, en aquells pacients que progressen durant o després del tractament amb platí, les opcions són més limitades i no existeix actualment un estàndard de tractament definit. Fins al moment, no hi ha a Europa cap fàrmac autoritzat específicament per al tractament del CCECC després fracàs al tractament amb platí. Entre els agents més utilitzats es troben cetuximab (en monoteràpia si el pacient no l'ha rebut en primera línia), taxans (paclitaxel o docetaxel) o metotrexat, tots ells administrats en monoteràpia. Es tracta d'aproximacions terapèutiques que han demostrat ser eficaces i segures en diversos estudis de fase II, associades a taxes de resposta global d'entre el 4-13% i medianes d'SG de 4-8 mesos (1)(2)(3)(4)(5).

La investigació en el CCECC segueix activa, amb estudis en marxa amb nous fàrmacs i combinacions com durvalumab, tremelimumab, urelumab, abemaciclib, pembrolizumab entre d'altres (6).

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de nivolumab (7)(8)

Nivolumab (Opdivo®)	
Laboratori	Bristol Myers Squibb Pharma
Presentacions	Opdivo 10mg/ml Concentrat per solució per perfusió Vial 100 mg i 40 mg
Excipients de declaració obligatòria	Sodi
Codi ATC	Altres agents antineoplàstics. Anticossos monoclonals. L01XC17
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització/finançament de la indicació	febrer de 2018
Condicions de dispensació	Hospitalària

Es recomana consultar la fitxa tècnica (8) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

#### 3.1. Mecanisme d'acció

Nivolumab és un anticòs monoclonal de tipus immunoglobulina G4 (IgG4) humana (HuMAb) que s'uneix al receptor de mort programada 1 (PD-1) i bloqueja la seva interacció amb PD-L1 i PD-L2. El receptor PD-1 és un regulador negatiu de l'activitat dels limfòcits-T, que està implicat en el control de la resposta immunitària dels limfòcits-T. L'acoblament de PD-1 amb els lligands PD-L1 i PD-L2, que s'expressen en les cèl·lules presentadores d'antígens i podrien expressar-se en tumors o altres cèl·lules en el microambient tumoral, produeix la inhibició de la proliferació dels limfòcits-T i la secreció de citocines.

L'augment d'expressió dels lligands de PD-1 es produeix en alguns tumors i pot contribuir a la inhibició de la vigilància immunitària activa dels limfòcits T en aquests tumors, inclosos diversos tipus de carcinoma epidermoide de cap i coll.

Nivolumab potencia les respostes dels limfòcits-T, incloent les respostes anti-tumor, a través del bloqueig de PD-1, evitant la seva unió als lligands PD-L1 i PD-L2. En models sinèrgics de ratolí, el bloqueig de l'activitat de PD-1 produeix una disminució del creixement del tumor.

### 3.2. Indicacions i data d'autorització

**Taula 2. Indicacions aprovades**

<b>EMA/ AEMPS</b>	Indicació avaluada	-Tractament de pacients adults amb càncer de cèl·lules escatoses de cap i coll que progressen durant o després d'un tractament basat en platí
	Data d'aprovació	Abril 2017
	Altres indicacions	- Melanoma avançat en monoteràpia o en combinació amb ipilimumab. - Càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic després de QT prèvia. - Limfoma de Hodgkin clàssic en recaiguda o refractari després d'auto-TPH i tractament amb brentuximab-vedotina. -Carcinoma de cèl·lules renals (CCR) avançat després de tractament previ -Carcinoma urotelial irreseccable localment avançat o metastàtic després del fracàs a un tractament previ basat en platí
<b>FDA</b>	Indicació avaluada	-Tractament de pacients adults amb càncer de cèl·lules escatoses de cap i coll que progressen durant o després d'un tractament basat en platí
	Data d'aprovació	Novembre 2016
	Altres indicacions	- Melanoma avançat en monoteràpia o en combinació amb ipilimumab. -Melanoma amb afectació de ganglis limfàtics o malaltia metastàtica que han estat sotmesos a una resecció completa, en context adjuvant.- Càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic després de QT prèvia. - Limfoma de Hodgkin clàssic en recaiguda o refractari després d'auto-TPH i tractament amb brentuximab-vedotina. -Càncer de cèl·lules renals (CCR) avançat després de tractament previ -CCR avançat de risc intermedi o baix prèviament no tractat, en combinació amb ipilimumab. -Carcinoma urotelial irreseccable localment avançat o metastàtic després del fracàs a un tractament previ basat en platí -Càncer colorectal amb inestabilitat de microsatèl·lit o amb deficiències en la reparació (mismatch repair deficient (MMR)) que ha progressat després del tractament amb un fluoropirimidina, oxaliplatí i irinotecà. -Càncer hepatocel·lular en pacients tractats prèviament amb sorafenib.

### 3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi de nivolumab emprada a l'estudi pivot CheckMate-141, en la què es basa l'autorització regulatòria inicial de la indicació avaluada, és de 3 mg/kg, administrats per via intravenosa durant 60 minuts cada 2 setmanes.

Recentment s'ha aprovat per part de la EMA l'ús d'una dosi fixa de nivolumab de 240 mg cada 2 setmanes. El tractament s'ha de mantenir mentre s'observi benefici clínic o fins que el pacient ja no toleri el tractament.

Segons indica la fitxa tècnica, d'acord amb els models que descriuen la relació dosi/exposició amb l'eficàcia i seguretat, no hi ha diferències clínicament significatives en l'eficàcia ni en la seguretat entre la dosi de nivolumab 240 mg cada 2 setmanes o nivolumab 3 mg / kg cada 2 setmanes.

Es recomana consultar la fitxa tècnica per als ajustaments de dosi específics recomanats per nivolumab (8).

### 3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials.

<b>Pacients d'edat avançada</b>	No cal ajustar la dosi en pacients d'edat avançada ( $\geq 65$ anys d'edat).
<b>Pediatria</b>	No s'ha establert la seguretat i eficàcia de nivolumab en menors de 18 anys.
<b>Insuficiència renal</b>	No cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal (IR) lleu o moderada. Les dades de pacients amb IR greu són massa limitades per treure conclusions.
<b>Insuficiència hepàtica</b>	No es requereix ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica (IH) lleu. En cas d'insuficiència hepàtica moderada (bilirubina total $>1,5x$ a $3x$ el límit superior de normalitat (LSN) i qualsevol valor d'aspartat aminotransferasa (AST)) o greu (bilirubina total $> 3x$ LSN i qualsevol valor d'AST), cal administrar-lo amb precaució. Les dades en pacients amb insuficiència hepàtica greu són escasses.
<b>Embaràs i lactància</b>	No existeixen dades sobre l'ús de nivolumab en dones embarassades. Els estudis en animals han mostrat toxicitat embriofetal. Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius eficaços durant el tractament amb nivolumab i durant almenys 5 mesos després de l'última dosi. Es desconeix si nivolumab s'excreta en la llet materna però no es pot excloure el risc per als nadons / lactants.

### 3.5. Dades farmacocinètiques

La farmacocinètica (FC) de nivolumab és lineal en l'interval de dosi de 0,1 a 10 mg / kg. Les mitjanes geomètriques de l'aclariment, la semivida terminal i l'exposició mitjana en el estat estable a 3mg / kg cada 2 setmanes van ser de 9,5 ml / h', 26,7 dies, i 75,3  $\mu$ g / ml respectivament, d'acord amb una anàlisi de FC poblacional.

L'aclariment de nivolumab es va veure incrementat amb l'augment del pes corporal. La dosificació normalitzada en funció del pes corporal va generar una concentració mínima aproximadament uniforme en estat estacionari al llarg d'un ampli rang de pesos (entre 34 i 162 kg).

No s'ha caracteritzat la ruta metabòlica de nivolumab, encara que s'espera que es degradi en petits pèptids i aminoàcids a través de vies catabòliques, de la mateixa manera que les IgG endògenes.

Una anàlisi FC poblacional va suggerir que no hi havia diferències en l'aclariment de nivolumab en funció de l'edat, el sexe, la raça, el tipus de tumor, la mida del tumor i la insuficiència hepàtica. Encara que l'estat ECOG, la taxa de filtració glomerular basal, l'albumina, el pes corporal i la insuficiència hepàtica lleu, van tenir un efecte sobre l'aclariment de nivolumab, l'efecte no va ser clínicament significatiu.

## 4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de nivolumab per al tractament del càncer de cap i coll prové d'un estudi pivot fase III.

Estudi pivot:

- CheckMate-141 (CA209141)(9)(10)(11)(12) (NCT02105636): nivolumab respecte la quimioteràpia a elecció de l'investigador

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR (7) en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi.



## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics

Taula 4. Característiques principals de l'estudi pivot CheckMate-141

Estudi CheckMate-141	
<b>Disseny</b>	Fase III, multicèntric, aleatoritzat (2:1) de superioritat
<b>Nombre de pacients</b>	361 pacients
<b>Criteris d'estratificació</b>	Tractament previ amb cetuximab (si/no)
<b>Criteris d'inclusió</b>	<p>-Pacients amb CCECC (cavitat oral, orofaringe, hipofaringe, laringe), recurrent o metastàtic, estadi III o IV, d'histologia escatosa, no susceptible de tractament local amb intenció curativa i en els que el tumor hagués presentat progressió o recurrència en els 6 mesos posteriors a l'última dosi rebuda de quimioteràpia amb platí (en el context del tractament adjuvant, neoadjuvant, en el tumor primari o recurrent o metastàtic).</p> <p>-Estat funcional <math>\leq 1</math> segons l'escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</p> <p>-Malaltia mesurable (per TAC o ressonància magnètica) segons criteris RECIST 1.1</p> <p>-No haver rebut radioteràpia amb intenció curativa o pal·liativa en les 4 o 2 setmanes prèvies, respectivament.</p> <p>-En els pacients amb tumor d'orofaringe, s'havia de conèixer l'estat de la infecció pel virus del papil·loma humà (VPH) [VPH-16 positiu o VPH-16 negatiu].</p> <p>-Disponibilitat de teixit tumoral (espècimen d'arxiu o biòpsia fresca) per a l'anàlisi d'expressió de PD-L1. El teixit tumoral s'havia d'haver obtingut en l'entorn metastàtic o d'un focus de malaltia no resecable. L'expressió del tumor PD-L1 es va avaluar utilitzant la tècnica i anticòs: Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx amb valors de tall de l'1%.</p> <p>-Adequada funció renal, hepàtica i hematopoètica</p>
<b>Criteris d'exclusió</b>	<p>-Pacients amb metàstasis cerebrals o leptomeníngies actives</p> <p>-Carcinoma de nasofaringe, glàndules salivals, carcinoma escatós d'origen desconegut o amb histologia no escatosa.</p> <p>-Historial de malaltia autoimmunitària, immunosupressió sistèmica, infecció per VIH, virus d'hepatitis C o B o haver estat tractat prèviament amb un altre estimulant de cèl·lules T</p>
<b>Grup intervenció</b>	<p>Nivolumab 3 mg/kg administrat cada dues setmanes mitjançant perfusió intravenosa (IV) de 60 minuts (n = 240)</p> <p>No es van permetre reduccions de dosi en els pacients que van rebre el tractament amb nivolumab, però si retardar les dosis</p> <p>Es va permetre el tractament més enllà de la valoració inicial de progressió per RECIST v1.1 avaluada pels investigadors, si el pacient presentava benefici clínic avaluat per l'investigador i estava tolerant el fàrmac de l'estudi.</p>
<b>Grup control</b>	<p>Alguna de les següents opcions (n = 121):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cetuximab 400 mg / m<sup>2</sup> IV dosi única, seguit de 250 mg / m<sup>2</sup> cada setmana.</li> <li>- Metotrexat 40-60 mg / m<sup>2</sup> IV setmanalment.</li> <li>- Docetaxel 30 mg / m<sup>2</sup> IV setmanalment (podia augmentar-se a 40 mg / m<sup>2</sup>).</li> </ul> <p>L'investigador havia d'indicar l'opció escollida per a cada pacient (cetuximab, metotrexat o docetaxel) abans de l'aleatorització.</p> <p>Es va permetre reduir i retardar la dosi en els pacients que van rebre el tractament control.</p>
<b>Variable principal i tipus d'anàlisi</b>	<p>Supervivència global (SG)</p> <p>Anàlisi per intenció de tractar (ITT)</p>
<b>Càlcul de mida mostral</b>	<p>Aproximadament s'havia d'aleatoritzar 360 pacients. L'estudi requeria com a mínim 278 esdeveniments d'SG (morts) per assegurar una potència del 90% amb una <math>\alpha = 0.05</math> bilateral per demostrar una millora del 50% en la mediana d'SG per al grup de nivolumab respecte al grup control (HR 0.6667). Es va planificar una anàlisi intermèdia després del 70% dels esdeveniments d'SG (195 esdeveniments).</p>

## Variabls utilitzades als assaigs

**Taula 5. Variabls utilitzades als assaigs.**

<b>Variabls dels assaigs</b>	
<b>Variable principal</b>	<b>Comentaris</b>
Supervivència global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la data de mort per qualsevol causa.
<b>Variabls secundàries rellevants</b>	
<b>Comentaris</b>	
Supervivència lliure de progressió (SLP)	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió de la malaltia o la mort per qualsevol causa, el que passi primer, avaluat per l'investigador segons criteris RECIST 1.1
Taxa de resposta objectiva (TRO),	% de pacients amb resposta completa (RC) confirmada o resposta parcial (RP), determinada pels investigadors segons criteris RECIST 1.1 a la setmana 9 ( $\pm$ 1 setmana) i cada 6 setmanes ( $\pm$ 1 setmana) fins a la progressió de la malaltia.
<b>Variabls exploratòries</b>	
<b>Comentaris</b>	
Durada de la resposta (DR),	Temps entre la data de la primera resposta confirmada a la data de la primera progressió tumoral documentada o la mort per qualsevol causa, el que passi primer, avaluada per l'investigador segons criteris RECIST 1.1
Temps fins a la resposta (TTR)	Temps des de l'aleatorització fins a la primera resposta confirmada
Qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS).	Qüestionari de qualitat de vida de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC], QLQ C30 i el mòdul específic de cap i coll, QLQ-H & N35. L'estat de salut percebut pel pacient es va avaluar mitjançant el qüestionari EQ-5D.
Variabls exploratòries: Associació entre l'expressió basal de PD-L1 i l'eficàcia; Anàlisis post hoc d'eficàcia segons l'estatus VPH-16 (positiu vs negatiu) i a l'expressió de PD-L1 (<1%, $\geq$ 1%) juntament amb l'estatus VPH-16	

## Característiques dels pacients inclosos

Pel que fa a les característiques basals, els pacients inclosos en l'assaig tenien una mediana d'edat de 60 anys (28-83), dels quals el 5% tenien  $\geq$ 75 anys, sent majoritàriament homes (83%) de raça blanca (83%). El 78% presentaven un estat funcional ECOG d'1 (4 pacients ECOG  $\geq$  2) i el 90% presentaven estadi IV de la malaltia, sent la cavitat oral el lloc del tumor primari en prop del 50% dels casos. El 76,5% dels pacients eren o havien estat fumadors i el 66,2% tenien 2 o més localitzacions metastàtiques. Les dues branques de tractament van estar ben equilibrades, a excepció de la proporció de pacients menors de 65 anys, que va ser un 9% més gran en el grup de nivolumab, i el percentatge de fumadors / exfumadors, amb un 79,6% i 70,2% respectivament en els braços experimental i control.

Entre tots els pacients aleatoritzats, la proporció de pacients amb estatus de VPH positiu estava equilibrat entre el grup de nivolumab (26,3%) i el control (24,0%).

En els pacients en què el tumor primari era d'orofaringe, prop del 26% van donar positiu per al VPH-16. Pel que fa als tractaments prèviament rebuts, el 54% dels pacients havien rebut  $\geq$ 2 línies de tractament i el 47% havia rebut tractament previ per a la malaltia metastàtica (el 17%  $\geq$ 2 línies). La majoria havia rebut radioteràpia (91%) i cirurgia (88%) prèvies. Tots els pacients havien rebut tractament amb platí, sent el temps fins progressió des de l'última dosi rebuda de  $\leq$  2 mesos en el 49% dels casos. En 13 pacients (3,6%) la progressió es va produir més enllà dels 6 mesos. Els tractaments previs més freqüents en els braços experimental i control respectivament van ser cisplatí (75% en els dos braços), cetuximab (63% i 60%), carboplatí (54% i 55%), 5-fluorouracil (50% en els dos braços), docetaxel (34% i 36%) i paclitaxel (28% i 22%).

**Taula 6. Resultats d'eficàcia estudi CheckMate-141, actualitzats segons data de tall de setembre de 2017.**

	Nivolumab (n=240)	Quimioteràpia (n=121)
SG (variable principal) Nombre de morts, n (%)	187 (76,7)	105 (86,8)
<b>Mediana SG</b> (mesos) (IC95%)	7,72 (5,68-8,77) mesos	5,06 (4,04-6,24) mesos
HR (Tractament vs control) (IC95%); p <sup>a</sup>	<b>HR= 0,68 (IC95%: 0,54-0,86)</b>	
%SG als 6 mesos (IC95%)	56,5% (49,9-62,5)	43% (34-51,7)
%SG als 12 mesos (IC95%)	34% (28,5-40,1)	19,7% (13-27,3)
%SG als 18 mesos (IC95%)	21,5% (16,2-27,4)	8,3% (3,6-15,7)
%SG als 24 mesos** (IC95%)	16,9%	6,0%
Esdeveniments d'SLP, n (%)	204 (86,0)	104 (86,0)
<b>Mediana SLP</b> (mesos) (IC95%)	2,04 mesos (1,91-2,14)	2,33 mesos (1,97-3,12)
HR (Tractament vs control) (IC95%); p	HR 0,87 [IC 95% 0,69-1,11]	
%SLP als 6 mesos	21 (15,9-26,6)	11,1 (5,9-18,3)
%SLP als 12 mesos	9,5 (6-13,9)	2,5 (0,5-7,8)
<b>Resposta objectiva confirmada</b>		
N(% , IC95%)	32 (13,3 (9,3-18,3)) <sup>s</sup>	7 (5,8 (2,4-11,6))
RC, n (%)	7 (2,9)	1 (0,8)
RP, n (%)	25(10,4)	6 (5,0)
EE, n (%)	55 (22,9)	43 (35,5)
Odds Ràtio (IC95%)	2,49 (1,07-5,82)	
<b>Durada de resposta</b> (mesos) (IC95%)	9.7 (2.8-32.8+)	4.0 (1.5+ a 11.3)
<b>Temps fins a la resposta</b> (mesos) (IC95%)	2.1 (1.7-74)	2.0 (1.9-4.6)
<b>SG enfront dels diferents tractaments del braç control</b>	HR 0,39 (IC 95% 0,20-0,76) respecte cetuximab HR 0,63 (IC 95% 0,44-0,88) respecte metotrexat HR 0,79 (IC 95% 0,55-1,13) respecte docetaxel	
<b>SG segons expressió de PD-L1</b>		
PD-L1≥1% Mediana, mesos (IC95%)	8,2 (6,7-9,5)	4,7 (3,8-6,2)
HR (IC 95%)	0.55 (0.39-0.78)	
PD-L1<1% Mediana, mesos (IC95%)	6,5 (4,4-11,7)	5,5 (3,7-8,5)
HR (IC 95%)	0.73 (0.49-1.09)	

*Nivolumab per al tractament del càncer de cèl·lules escatoses de cap i coll que progressen durant o després d'un tractament basat en platí. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut.*

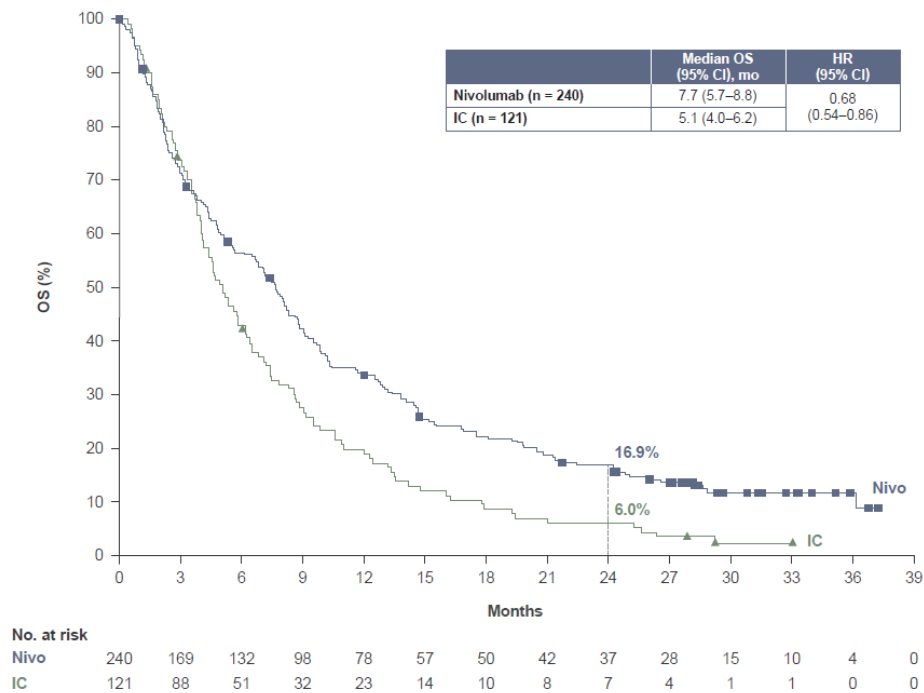
PD-L1 no quantificable		
Esdeveniments (nº pacients subgrup)	62 (79)	18 (22)
Mediana, mesos (IC95%)	7,8 (3,8-9,7)	5,8 (3,6-8,9)
HR (IC 95%)	0,90 (0,53-1,52)	
<b>HR SG segons estat de VPH</b>		
VPH-positiu (n=93)	HR 0,60 [IC 95% 0,37-0,97]	
VPH-negatiu(n=93)	HR 0,59 [IC 95% 0,38-0,92]	

Dades actualitzades de SG després d'un període de seguiment mínim de 24,2 mesos (setembre 2017)

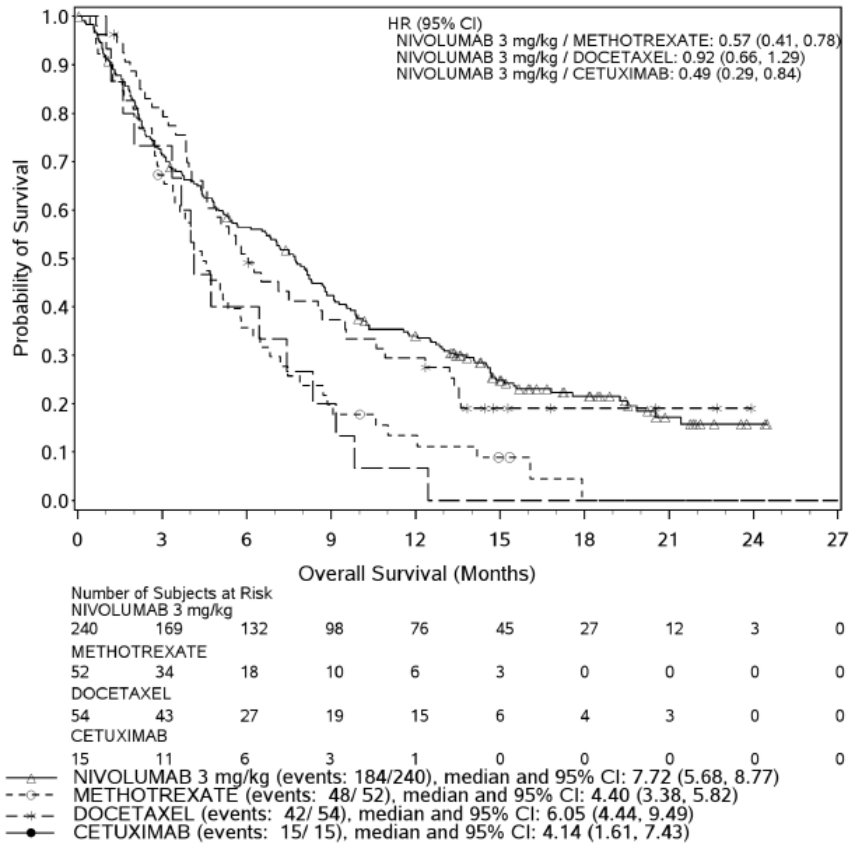
<sup>a</sup> basat en una prova de long-rank estratificada en funció del tractament previ amb cetuximab (si/no); el corresponent nivell de significació O'Brien-Fleming que limita l'eficàcia és 0,0227

<sup>§</sup>Al grup de nivolumab hi va haver dos pacients amb RC i set amb RP que tenien una expressió de PD-L1 <1%.

**Figura 1. Corba d'SG de Kaplan-Meier – Tots els pacients aleatoritzats (dades actualitzades, data de tall Setembre de 2017)(12)**



**Figura 2. Corba d'SG de Kaplan-Meier segons el tractament (Nivolumab, Cetuximab, Metotrexat, o Docetaxel) - Tots els pacients aleatoritzats (data de tall 20 setembre de 2016, segons EPAR). Dades HR actualitzades a la taula 6.**



Symbols represent censored observations

Hazard ratio is based on unstratified Cox proportional hazards model with regimen – Nivolumab, Cetuximab, Methotrexate or Docetaxel - as the sole covariate.

El 18 de desembre de 2015, es va tancar la base de dades per a l'anàlisi provisional preliminar de la supervivència global especificada en el protocol. Posteriorment s'han dut a terme dos talls de dades més, al setembre de 2016 i 2017.

En l'anàlisi preliminar, es van registrar en un 11,9% dels pacients desviacions significatives del protocol i que podrien afectar la interpretabilitat dels resultats de l'estudi (13,3% de nivolumab i 9,1% del tractament a elecció de l'investigador). La desviació del protocol més freqüent en la inclusió a l'estudi de pacients en progressió al tractament de platí previ de > 6 mesos després de l'última dosi.

La desviació del protocol rellevant més freqüent durant el període de tractament va ser l'administració de tractament concomitant contra el càncer (excepte la radiació pal·liativa), que va afectar el 3,3% dels pacients del grup nivolumab i l'1,7% dels pacients del grup control.

Segons les dades actualitzades després de més de dos anys de seguiment, a la progressió, el 39.9% i el 39.4% dels pacients en els braços experimental i control van rebre algun tractament posterior, dels quals un 36% i 33% van rebre tractament sistèmic. En el braç de nivolumab dels tractaments més freqüents van ser anticòs monoclonal(13.6%), taxans (15.4%), anàlegs de l'àcid fòlic (9.6%), quimioteràpia basada en platí (7%), immunoteràpia (5.3%) o altres tractaments (13.6%). En el braç control els més freqüents van ser anticòs monoclonal (7.3%), taxans (10.1%), anàlegs de l'àcid fòlic (6.4%), quimioteràpia basada en platí (10.1%), immunoteràpia (10.1%) o altres tractaments (2.8%).

L'estudi va demostrar diferències estadísticament significatives en SG favorables al braç de nivolumab (7.72 vs 5.06 mesos per nivolumab i QT respectivament (HR=0.71). Amb el seguiment mínim de 24,2 mesos, nivolumab (n = 240) manté la millora en l'SG, amb una taxa estimada d'SG als 24 mesos de 16,9% vs. 6,0% per la QT i una HR més favorable, de 0,68 (IC95%: 0,54-0,86)). Quant a la SLP, no es van trobar diferències estadísticament significatives entre el tractament experimental i el control. Respecte la taxa de resposta, aquesta va ser del 13.3% amb nivolumab i del 5.8% amb la QT. En les anàlisis actualitzades (data de tall 20 de setembre de 2016 i posteriorment setembre de 2017), la TRG confirmada per l'investigador (segons RECIST v1.1) i el temps fins a la resposta no va canviar respecte l'anàlisi final de desembre de 2015.

### Anàlisi de subgrups

Els resultats d'eficàcia en els subgrups preespecificats, segons factors demogràfics i clínics, edat, ECOG, localització tumoral i les línies prèvies de tractament sistèmic van ser coherents amb les dades obtingudes per a la població ITT, i favorables a nivolumab.(taula 7, A). L'ECOG PS va ser una variable pronòstica significativa per a l'SG (HR ECOG 0 vs ≥1: 0.51 (0.38-0.75), p=0.000675).

Respecte l'expressió de PD-L1, aquesta es va poder avaluar en 260 dels 361 pacients inclosos en l'estudi (72%). D'aquests pacients avaluable el 57,3% tenia una expressió de PD-L1 de ≥1%. En l'anàlisi exploratòria pre-especificada on es va analitzar l'associació entre la SG i el nivell d'expressió de PD-L1 a les cèl·lules tumorals es van obtenir millors resultats del fàrmac en els tumors amb expressió de PD-L1 ≥1%. Tanmateix, les taxes estimades d'SG als 18, 24 i 30 mesos amb nivolumab són consistents, independentment de l'expressió de PD-L1 (<1% / ≥1%). En els resultats actualitzats després de més de 2 anys de seguiment, el benefici de l'SG es va observar en pacients amb expressió de tumor PD-L1 ≥ 1% (HR= 0,55 [0,39-0,78] ) i <1% (HR = 0.73 [0.49-1.09]), però en aquest cas les diferències no són estadísticament significatives) (figura 3), i independentment de l'estat del tumor VPH.

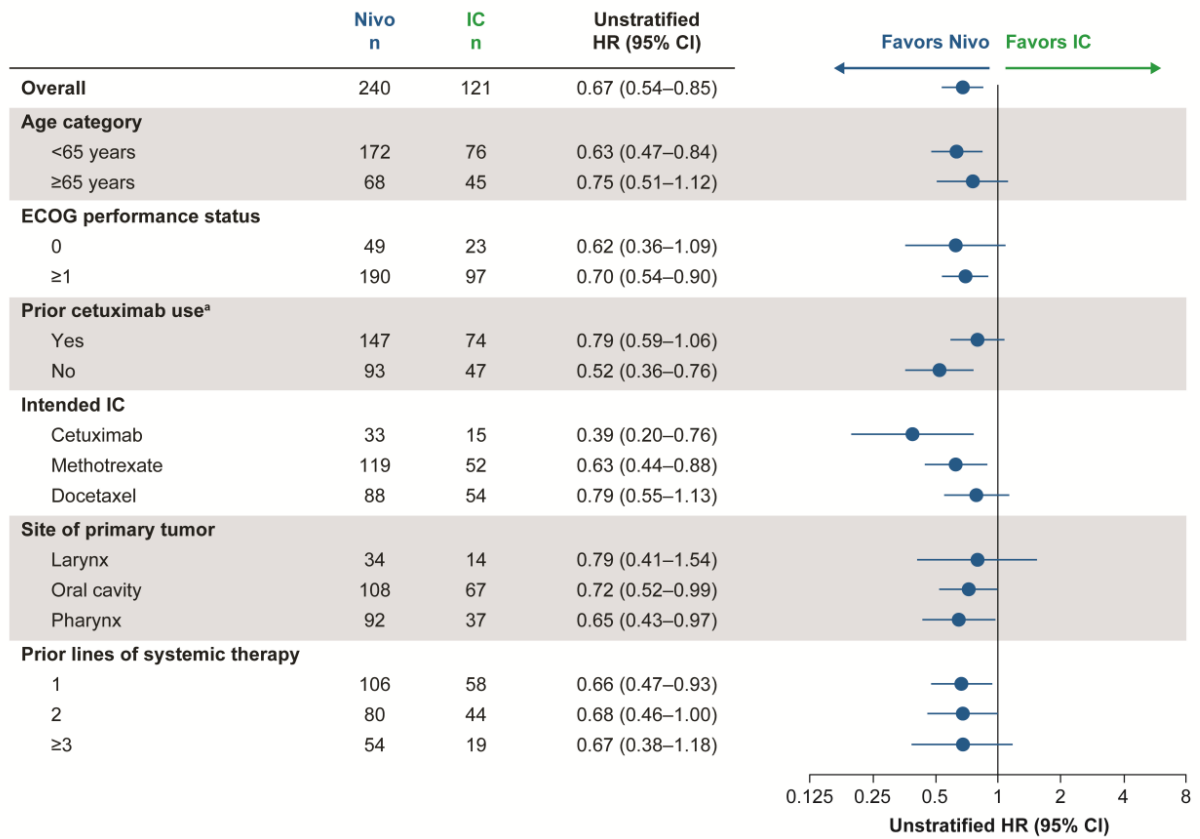
També es va dur a terme una anàlisi post hoc, per analitzar la influència sobre l'eficàcia de nivolumab de l'expressió de PD-L1, en el tumor i també en cèl·lules immunes relacionades amb el tumor (TAIC, de les seves sigles en anglès) i amb la localització d'aquestes cèl·lules (intratumoral i peritumoral). L'expressió abundant de TAIC que expressen PD-L1 o la seva presència intratumoral sembla associar-se amb una major eficàcia de nivolumab envers el tractament control. Tanmateix, aquesta va ser una anàlisi exploratòria post hoc a través d'un mètode de determinació no validat.

D'altra banda, l'estat del VPH va mostrar inicialment un patró d'eficàcia diferent en aquells pacients negatius per VPH respecte dels positius. No obstant, l'actualització posterior de les dades d'SG indiquen que existeix benefici amb nivolumab independentment de VPH (pacients negatius per VPH (HR 0,59[ IC95%: 0,38-0.92]) respecte els VPH positius (HR 0,60 [IC95%: 0,37, 0,97]).(12) Cal tenir en compte que la determinació del VPH es va dur a terme només en pacients amb localització tumoral en orofaringe, i que la positivitat d'aquest virus es considera un factor de pronòstic favorable.

Finalment, en una altra anàlisi combinada post hoc de l'SG en funció de l'expressió de PD-L1 (≥ 1%, <1%) i de l'estatus de la infecció per VPH-16 (positiu, negatiu) (taula 7, B), nivolumab semblava mostrar una major eficàcia que el tractament escollit per l'investigador en tots els subgrups analitzats essent major el benefici en el subgrup de pacients PD-L1 >1% i positius per VPH-16 (HR 0.39 [0.18-0.81]). Tanmateix, atès que és una anàlisi de subgrups i la mida mostral és petita, no es pot extraure cap conclusió sobre aquestes dades.

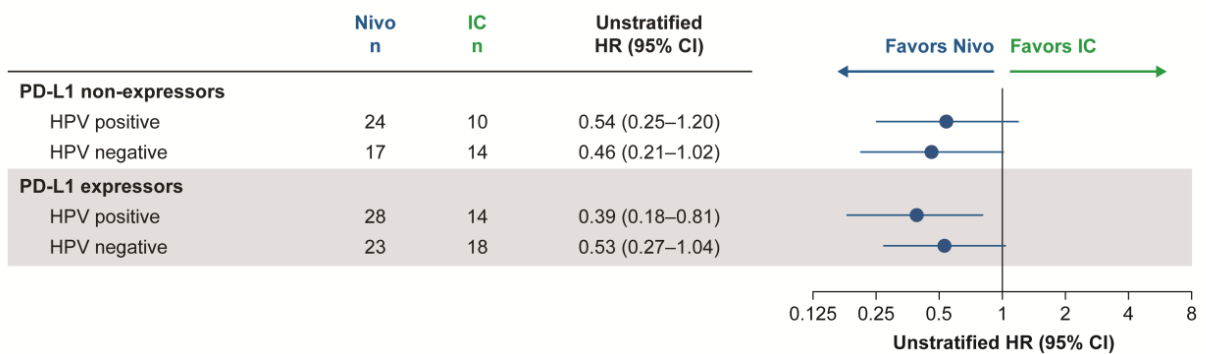
Taula 7. Anàlisi de subgrups (A i B) (12)

A. Eficàcia segons subgrups (data de tall setembre 2017)

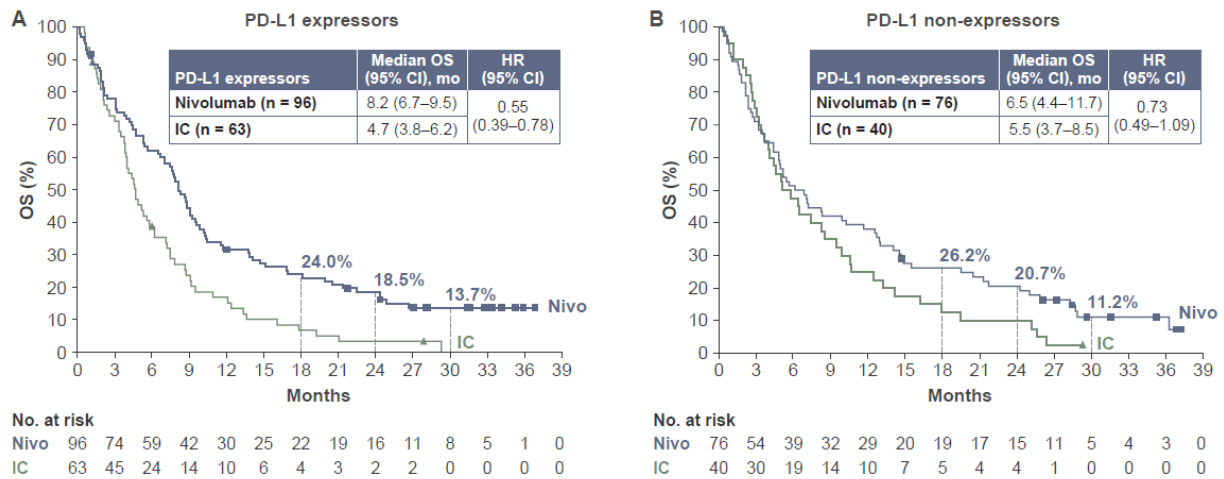


IC=investigator choice (tractament a elecció de l'investigador)

B. Eficàcia segons l'expressió del tumor PD-L1 i l'estat del VPH (data de tall setembre 2017).



**Figura 3. Corba Kaplan-Meier d'OS segons l'expressió de PD-L1 (dades actualitzades setembre 2017)(12)**



### Qualitat de vida

Els resultats de qualitat de vida avaluats a les setmanes 9 i 15 des de l'aleatorització indiquen que els pacients tractats amb nivolumab estableixen o presenten una lleu millora en diferents paràmetres avaluats a diferència del grup control on s'observa un empitjorament significatiu.

Els pacients tractats amb nivolumab generalment van mantenir les seves funcions físiques, socials i sensorials comparat amb els tractats amb quimioteràpia, els quals van experimentar notables reduccions en aquestes mesures. El temps fins el deteriorament de la majoria dels dominis funcionals, es va produir en el doble de temps en el braç de nivolumab en comparació amb el braç estàndard.

129 pacients (93 en el grup de nivolumab i 36 en el grup de quimioteràpia segons elecció del investigador) va completar algun dels qüestionaris de resultats informats pels pacients (*patient reported outcomes*, PRO) a l'inici i almenys en una segona valoració.

El grup de nivolumab va experimentar una millora clínicament significativa (diferència de  $\geq 7$  punts) en la mediana ajustada des de l'avaluació basal fins a la setmana 15 a l'escala analògica visual EQ-5D, en contrast amb un deteriorament clínic significatiu en el grup control (7,3 vs -7,8). Les diferències entre els grups van ser estadística i clínicament significatives a les setmanes 9 i 15 a favor de nivolumab pel desenvolupament de les activitats quotidianes, el funcionament social, la fatiga, la dispnea i la pèrdua de gana a l'EORTC QLQ-C30 i en el dolor i problemes sensorials a l'EORTC QLQ-H & N35. La mediana de temps fins al deteriorament va ser significativament més llarga amb nivolumab que amb la QT segons l'investigador per a 13 (37%) dels 35 dominis avaluats a través dels tres qüestionaris.(10)

## 6. Avaluació de la seguretat

### 6.1. Esdeveniments adversos

Les dades de seguretat de nivolumab en el tractament de CCC es basen en les dades de 347 pacients (236 en el braç de nivolumab i 111 al braç control) que van participar en l'assaig clínic CHECKMATE-141.

Les dades de seguretat contemplades a l'EPAR procedeixen de l'actualització realitzada a data 20 de setembre de 2016, amb un seguiment mínim de 11,4 mesos.

La mediana de durada del tractament amb nivolumab en l'assaig CHECKMATE-141 va ser de 1,9 mesos (0; 16+), inferior a la d'altres assaigs clínics en els quals ha estat avaluat (melanoma, CPNM o CCR). Pel grup control, les medianes de dosis rebudes van ser de 10,5, 7,9 i 11,1 cicles per cetuximab, metotrexat i docetaxel respectivament, i les mitjanes van ser de 8, 7,5 i 9 cicles respectivament.



A data de setembre de 2017, 8 (3,4%) pacients romanien en tractament amb nivolumab i cap en el braç de QT. La durada mediana del tractament va ser de 1,9 (0 a 36+) mesos per nivolumab i 1,9 (0 a 13) mesos per QT. Després de la suspensió del tractament, el 5,3% dels pacients del braç de nivolumab i el 10,1% dels pacients del braç de QT van rebre immunoteràpia posterior (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab o urelumab).

En termes generals, el perfil de seguretat de nivolumab en el tractament del CCC és coherent amb l'experiència prèvia de nivolumab en altres indicacions.

### **Esdeveniments adversos més freqüents**

En el programa de desenvolupament global de nivolumab, els esdeveniments adversos (EA) més freqüents (1 pacient de cada 10) són cansament, diarrea, nàusees, erupció cutània i pruija d'intensitat lleu o moderada en la seva majoria.

El perfil de seguretat de nivolumab en els estudis de CCC era consistent amb les troballes prèvies.

**Taula 8. Esdeveniments adversos de l'estudi CheckMate-141**

	Nivolumab		QT	
	Qualsevol grau (%)	Grau 3-4 (%)	Qualsevol grau (%)	Grau 3-4 (%)
EA de qualsevol causa	98.3	47.9	98.2	62.2
EA greus de qualsevol causa	55.9	33.9	58.6	40.5
EA greus relacionats amb el tractament	7.2	5.5	15.3	10.8
EA relacionats amb el tractament	61,9	15.3	79,3	36.9
Fatiga	15.7	2.1	18.0	2.7
Nàusees	9.3	0	20.7	0.9
Anèmia	5.1	1.3	17.1	5.4
Astènia	4.2	0.4	15.3	1.8
Inflamació de mucoses	1.7	0	13.5	1.8
Afectació cutània	17.4	0	12.6	1.8
Afectació endocrina	9.3	0.4	0.9	0
Afectació gastrointestinal	8.5	0.4	14.4	1.8

### **Esdeveniments adversos greus**

Pel que fa als esdeveniments adversos greus (EAg) relacionats amb el tractament, es van notificar en un 7,2% al braç experimental i en un 15,3% al braç control. En el grup de nivolumab la pneumonitis va ser l'únic EAg registrat en dos pacients (0,8%).

La majoria dels EAg relacionats amb el tractament van aparèixer en els 6 mesos posteriors a l'inici del tractament.

### **Morts**

Durant l'assaig clínic, es van notificar tres morts atribuïdes per l'investigador a la toxicitat del fàrmac, dos a la branca de nivolumab (pneumonitis grau 3 i hipercalcèmia grau 5), i una a la branca control en tractament amb docetaxel (pneumònia grau 5). La resta de morts van estar relacionades majoritàriament amb la progressió de la malaltia (64% i 78,4% en els braços experimental i control respectivament).

## **Immunogenicitat**

La incidència d'anticossos anti-fàrmac va ser baixa (8,8%) i no sembla tenir efecte sobre la seguretat de nivolumab.

## **Discontinuations per esdeveniments adversos**

La freqüència d'EA de qualsevol causa que van provocar un abandonament del tractament va ser similar en ambdós grups (23,3% vs 22,5%). Els abandonaments deguts a EA relacionats amb el tractament van ser menys freqüents en el grup de nivolumab, del 3,8% i del 9% en el grup control.

La freqüència global d'EAs (independentment de la causalitat) que va conduir a un retard o reducció de la dosi va ser del 29,2% en el grup de nivolumab i del 45,9% en el grup d'elecció de l'investigador.

## **Altres esdeveniments adversos d'interès**

Quant als EA d'especial interès (EAEI) (gastrointestinals, endocrins, hepàtics, pulmonars, renals o cutanis), els més freqüents i relacionats amb el tractament amb nivolumab van ser els EA cutanis (16,9%), principalment prujia i erupció cutània, endocrins (9,3%), entre ells l'hipotiroïdisme, i els gastrointestinals (8,5%). La majoria van ser de grau 1-2, manejables i es van resoldre amb l'administració de medicaments immunomoduladors (generalment corticoides).

## **Anàlisi *post-hoc* de supervivents de 2 anys (12)**

En el braç de nivolumab, 37 pacients (15,4%) estaven vius (en el seguiment de supervivència) als 2 anys. No es van observar diferències en les característiques demogràfiques o de malaltia de referència entre els pacients del braç de nivolumab que estaven vius als 2 anys en comparació amb la població de nivolumab per ITT. El perfil de seguretat dels supervivents als dos anys en el braç de nivolumab era consistent amb tots els pacients tractats amb nivolumab; no obstant, es va registrar una taxa relativament més elevada d'EA de qualsevol grau relacionats amb el tractament en els supervivents als 2 anys (89,2%) respecte les dades de tots els pacients amb nivolumab (61,9%). La fatiga va ser l'EA més freqüent en tots els pacients tractats amb nivolumab i els supervivents als 2 anys.

## **6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions**

*Es recomana consultar la fitxa tècnica (8) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.*

### **Contraindicacions:**

Hipersensibilitat al principi actiu o algun dels excipients

### **Precaucions:**

Nivolumab s'associa amb reaccions adverses immunomediades. S'ha de fer un seguiment continu dels pacients, com a mínim fins a 5 mesos després de l'última dosi, ja que es pot produir una reacció adversa amb nivolumab en qualsevol moment durant o després de la suspensió del tractament. Cal fer un estret seguiment dels pacients per a la detecció de reaccions immunomediades.

Nivolumab s'ha de suspendre de manera permanent si es produeix qualsevol reacció adversa immunorelacionada greu recurrent i davant qualsevol reacció adversa immunorelacionada que pogués ser potencialment mortal.

A continuació s'indiquen les reaccions immunomediades descrites amb nivolumab i que requereixen monitoratge:

- Colitis: controlar diarrea i a altres símptomes relacionats amb la colitis, com dolor abdominal i presència de moc o sang a la femta.
- Hepatitis: detecció de signes i símptomes d'hepatitis, com elevacions de transaminases i bilirubina total.
- Nefritis o insuficiència renal: precaució davant d'un augment asimptomàtic de la creatinina sèrica.
- Endocrinopaties greus, incloent hipotiroïdisme, hipertiroïdisme, insuficiència suprarenal, hipòfisis, diabetis mellitus, i cetoacidosis diabètica. Cal avaluar els canvis en la funció tiroïdal, fatiga, cefalea, canvis en l'estat mental, dolor abdominal, hàbits intestinals inusuals i hipotensió o símptomes no específics que es poden semblar a altres causes com metàstasis cerebrals o una altra malaltia subjacent.
- Erupció cutània.

### **Interaccions:**

Nivolumab és un anticòs monoclonal humà, i per tant no s'han realitzat estudis d'interaccions farmacocinètiques. Donat que els anticòs monoclonals no es metabolitzen pels enzims del citocrom P450 (CYP) o altres enzims metabolitzadors de medicaments, no es preveu que la inhibició ni la inducció d'aquests enzims per medicaments administrats de forma conjunta afecti a la farmacocinètica de nivolumab.

Immunosupressió sistèmica: s'ha d'evitar la utilització de corticosteroides sistèmics i altres immunosupressors, abans de començar tractament amb nivolumab, degut a la seva potencial interferència amb l'activitat farmacodinàmica. No obstant, es poden utilitzar corticosteroides sistèmics i altres immunosupressors després de començar el tractament amb nivolumab per tractar les reaccions adverses immunomediades. Els resultats preliminars mostren que la immunosupressió sistèmica després del començament del tractament amb nivolumab no sembla afectar a la resposta de nivolumab.

## **6.3. Pla de gestió de riscos**

El pla de gestió de riscos inclou els següents:

Riscos importants identificats considerats rellevants

- Pneumonitis immunorelacionada
- Colitis immunorelacionada
- Hepatitis immunorelacionada
- Nefritis immunorelacionada i disfunció renal
- Endocrinopatia immunorelacionada
- Reaccions adverses cutànies immunorelacionades
- Altres reaccions adverses relacionades amb la immunitat Reaccions infusionals greus

Riscos importants potencials:

- Toxicitat embrionària
- Immunogenicitat

Es considera que falta informació o que les dades són limitades en:

- Pacients pediàtrics <18 anys d'edat
- Pacients ≥ 75 anys d'edat amb CCEC
- Pacients amb insuficiència hepàtica i / o renal greu
- Pacients amb malaltia autoimmune
- Pacients en tractament amb immunosupressors sistèmics prèviament a l'inici de nivolumab

- Ús en pacients sotmesos a vacunació contra la grip

#### Requeriments post autorització:

Estudiar l'associació entre resultats clínics de nivolumab i la presència de:

- Major càrrega mutacional i, expressió de PDL1 en la cèl·lula immune associada al tumor (TAIC) (30 de setembre de 2017)
- Expressió de PD-L2 (31 de març de 2018)
- "Fenotip d'elevada inflamació" (high inflamed phenotype) (30 de setembre de 2018)

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

---

L'estudi CheckMate-141 era un assaig de fase III, multicèntric, aleatoritzat (2:1), i obert. El disseny de l'estudi es considera adequat, malgrat ser obert, ateses les diferències en toxicitat dels tractaments utilitzats que fan difícil l'emascament, i donat que es disposa d'una variable principal robusta, l'SG.

El comparador, la quimioteràpia a elecció del investigador es considera adequat com a segona línia de tractament de la malaltia metastàtica, ja que no es disposa d'estàndard en aquest escenari i els tractaments escollits són els emprats habitualment a la pràctica clínica. D'altra banda, com a primera línia de tractament per a la malaltia metastàtica (en els pacients amb malaltia localment avançada que experimenten progressió abans de 6 mesos de la quimioteràpia basada en platí) s'empra habitualment cetuximab. Tanmateix, l'ús de tres opcions diferents com a comparadors afegeix incertesa a l'anàlisi, encara que des d'una perspectiva clínica, només s'han reportat taxes de resposta amb aquests tractaments sense que hagin demostrat un augment en la supervivència.

La relació d'aleatorització 2:1 es considera adequada donada la manca de benefici en supervivència associada als comparadors i els resultats previs amb la immunoteràpia. L'estratificació segons cetuximab previ es considera correcte. Tanmateix, l'estratificació segons l'estat de VPH (+ o -) també hauria estat desitjable atès que la positivitat per VPH es considera un factor de pronòstic favorable.

Es van incloure a l'estudi pacients en progressió durant el tractament o en els 6 mesos posteriors (és a dir, pacients refractaris a platí). Aquests pacients tenen mal pronòstic i disposen d'escasses alternatives de tractament, ja que no serien candidats a rebre retractament amb doblats amb platí o amb platí / 5FU / cetuximab, els quals aporten diversos mesos més de supervivència, en els pacients sensibles a platí. Tots els pacients havien estat tractats prèviament amb platí i sotmesos a cirurgia prèvia i radioteràpia. Tots dos grups estaven generalment equilibrats respecte l'origen de les lesions, essent el pulmó, els ganglis limfàtics i la cavitat oral els més freqüents.

Pel que fa a les característiques de la població de l'estudi, cal assenyalar que el nombre de pacients amb un estat funcional  $\geq 2$  (1%) (no contemplats a l'estudi segons criteris d'inclusió) i aquells de 75 anys o més (5%) era molt reduït (criteri d'inclusió ECOG  $\leq 1$ ), de manera que les dades d'eficàcia i seguretat en aquests subgrups són limitats. Tampoc es van incloure en l'assaig pacients amb metàstasis cerebrals o leptomeníngies actives ni aquells amb carcinoma de nasofaringe, glàndules salivals, carcinoma escatós d'origen desconegut o els que presentessin un tumor d'histologia no escatosa.

L'estudi CheckMate-141 va demostrar una millora estadísticament significativa de l'SG mediana de 2,66 mesos a favor de nivolumab (7.72 vs 5.06 mesos per nivolumab i QT respectivament; HR=0.71). Les dades actualitzades després de més de dos anys de seguiment confirmen aquest benefici, amb una HR=0.68 (0,54-0,86), més favorable que en l'anàlisi prèvia. Aquest benefici en supervivència es considera clínicament significatiu atès que cap altre tractament en l'escenari de refractarietat al platí ha estat capaç de demostrar una millora en l'SG en comparació amb el tractaments disponibles en aquest context.

Segons l'escala ESMO-MCBS versió 1.1(13) que valora la magnitud del benefici clínic que aporta un fàrmac oncològic, nivolumab obtindria una puntuació de 5 (escala d'1 a 5 essent 5 el major benefici clínic).

En els primers mesos de tractament la corba de nivolumab és clarament inferior a la de docetaxel, atès que el nombre de morts entre els tractats amb nivolumab va ser superior a l'observat amb docetaxel, fet que també es va observar en melanoma i CPNM no escatós. Segons el perfil de les corbes, el benefici en SG triga aproximadament tres mesos a aparèixer, moment en què les corbes de supervivència es separen. La magnitud de la diferència de supervivència és al voltant del 15% entre els grups (taxes d'SG als 6, 9 i 12 mesos). Això sembla indicar que els pacients amb pronòstic molt desfavorable (amb supervivència inferior als 3 mesos) podrien no obtenir benefici addicional amb nivolumab. Durant aquest període inicial, el nombre d'esdeveniments registrats en els dos braços de tractament és similar (28,5% vs 26%, braços experimental i control respectivament).

A priori els pacients inclosos representaven una població lleugerament simptomàtica (ECOG 0 o 1). No obstant, els pacients van tenir un pronòstic molt pitjor (amb ~ 20% dels pacients morts després de 2 mesos), del que s'esperava a partir dels criteris d'inclusió. A més, el 40,4% dels pacients van presentar progressió de la malaltia com la seva millor resposta al tractament previ amb un esquema basat en platí, el que indica que la població tenia mal pronòstic. Per tant, és plausible que no hi hagués temps suficient per a que nivolumab aconseguís un efecte clínic en el subconjunt de pacients amb mal pronòstic (estat funcional ECOG > 0, progressió ràpida de la malaltia o alta càrrega tumoral). Segons indica l'EPAR, en una anàlisi proporcionada pel laboratori es va demostrar que, en general, els pacients amb malaltia en progressió durant els 2 mesos posteriors a la finalització del tractament previ amb platí van tenir un benefici clínic del tractament amb nivolumab en comparació amb el tractament del braç control i això és coherent amb l'anàlisi de l'SG de la població global d'estudi.

Respecte les variables secundàries, nivolumab també va aconseguir millorar les taxes de resposta aconseguides respecte del braç control (13,3% vs 5,8%), amb un 2,9% de respostes completes. La mediana de temps fins a la resposta objectiva va ser de 2 mesos. No es van observar, però, diferències estadísticament significatives en l'SLP (HR 0,87 [IC 95% 0,69-1,11]), encara que a partir dels quatre mesos les corbes de SLP es separen i es mantenen separades al llarg de l'assaig, fenomen ja observat en altres assajos clínics amb nivolumab (càncer de pulmó no escatós, càncer renal), destacant la discrepància entre SLP i SG.

En general, els resultats de l'anàlisi preespecificada de subgrups van ser similars als obtinguts per a la població global. L'anàlisi de subgrups en relació als possibles tractaments rebuts al braç control, confirma el benefici en eficàcia (SG) de nivolumab davant de cetuximab (HR = 0,39; IC95% 0,20-0,76) i metotrexat (HR = 0,63; IC95% 0,44-0,88), però no davant de docetaxel (HR = 0,79; IC95% 0,55-1,13). Tanmateix, cal precaució en la interpretació d'aquest anàlisi de subgrups en no tenir prou potència estadística per detectar diferències.

El creuament de nivolumab a quimioteràpia (més freqüentment taxans) i a l'inrevés, del grup control a un agent anti-PD-L1 va ser limitat (20,9 i 7,4%, respectivament) i l'avantatge en SG és favorable a nivolumab, de manera que l'impacte del creuament és limitat.

Fins al moment, no es disposa d'un biomarcador associat a resposta amb nivolumab en aquest grup de pacients. El laboratori va realitzar anàlisis univariants per investigar quins factors s'associaven amb una millor supervivència als 3 mesos per docetaxel que per nivolumab. Aquestes van suggerir què l'ECOG 1, <3 línies de tractament (especialment 2), progressió ràpida ( $\leq 4$  mesos), no assoliment de resposta completa amb el tractament previ, i els actuals/antics fumadors tenien major probabilitat de sobreviure als 3 mesos amb docetaxel que amb nivolumab. Es van realitzar també anàlisis amb les dades actualitzades (tall del 20 de setembre de 2016) per caracteritzar millor el subgrup de pacients morts durant els primers 3 mesos i explorar quins factors podrien associar-se a un major risc de mort prematura. De la mateixa manera que al càncer de pulmó i en melanoma, l'ECOG, la malaltia ràpida i progressiva i l'elevada càrrega tumoral semblen ser factors importants a tenir en compte a l'hora d'iniciar un tractament amb nivolumab.

El tractament previ o no amb cetuximab va ser un criteri d'estratificació de l'estudi. Destaca que el benefici de nivolumab també podria ser inferior en els pacients prèviament tractats amb cetuximab (n = 221, HR=0.79 (0.59-1.06) envers els no tractats prèviament (n=140, HR 0.52 (0.36-0.76)).

Respecte l'expressió de PD-L1, segons l'EPAR, les anàlisis proporcionades pel laboratori incloent els resultats de l'estudi, demostren que l'activitat de nivolumab en relació al tractament d'elecció per l'investigador és notablement menor en pacients amb expressió baixa de PD-L1 (<1%) al tumor (HR 0,73 (0.49-1.09), diferència estadísticament no significativa, en comparació amb pacients amb expressió tumoral elevada de PD-L1 ( $\geq 1\%$ ) (HR 0,55 (0.39-0.78)). Curiosament, en els pacients sense expressió de PD-L1, la tendència del HR (del risc de mort) és de disminuir amb el temps de seguiment (HR=0.83 a l'anàlisi de setembre de 2016, i HR=0.73 al setembre de 2017), fet que pot suggerir un benefici a llarg termini de nivolumab en aquesta població de pacients. D'altra banda, no hi va haver diferències en els subgrups de pacients amb expressió de PD-L1  $\geq 5\%$  o  $\geq 10\%$  respecte als de  $\geq 1\%$ .

D'altra banda, el vincle entre l'expressió de PD-L1 en cèl·lules tumorals i cèl·lules immunes associades al tumor (TAIC) i la resposta al tractament amb nivolumab al CCECC, indica que el subgrup de pacients amb TAIC intratumorals que expressen PD-L1 obtenen major benefici amb el tractament amb nivolumab que amb la quimioteràpia, mentre que el subgrup de pacients amb expressió baixa de PD-L1 en cèl·lules tumorals (<1%) i sense TAIC intratumorals que expressin PD-L1 no es beneficia de nivolumab.

En el grup de pacients amb alta expressió de PD-L1 de cèl·lules tumorals ( $\geq 1\%$ ), s'observa un patró menys pronunciat, però el nombre i la localització de les TAIC positives per PD-L1 apareixen associats a la resposta a nivolumab. Tanmateix, cal tenir en compte que els subgrups són petits i, afegit a la variabilitat de les tècniques i de la definició d'expressió positiva de PD-L1, no es poden extreure conclusions definitives d'aquesta anàlisi i per tant limita la possibilitat de la seva utilització actual en la pràctica clínica com a biomarcador. Per continuar investigant la relació entre els resultats clínics de nivolumab a l'expressió de PD-L1 en cèl·lules immunes i altres biomarcadors (PD-L2, càrrega mutacional), s'ha inclòs l'estudi de biomarcadors com a requeriment post-autorització.

Nivolumab presenta un perfil de seguretat i tolerabilitat acceptable i més favorable que el braç control (metotrexat, cetuximab i, particularment, més que docetaxel).

## 8. Àrea econòmica

---

### 8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb nivolumab davant del cost dels comparadors.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Taula 9. Cost de nivolumab i dels seus comparadors.

	Nivolumab		Paclitaxel	Docetaxel	Metotrexat	Cetuximab
<b>Presentació</b>	Vial 40 mg i 100 mg		Vial 30, 100 i 300 mg	Vial 20,80 mg	Vial 50 mg	Vial 100 mg
<b>Preu envàs / Preu unitari†</b>	40 mg = 548 € 100 mg = 1.371 €		100 mg = 136,1€	20 mg = 45,7 € 80 mg = 182,91 €	1,6 €	185€
<b>Posologia</b>	3 mg/kg (195 mg) c/14 d	240 mg c/14d	80mg/m <sup>2</sup> (136 mg)/dia	40mg/m <sup>2</sup> (68 mg) dia 1 c/7d	40 mg/m <sup>2</sup> (68 mg) dia 1 c/7d	400 mg/m <sup>2</sup> (680mg) 1a d, 250 mg post (425mg)
<b>Cost dia/cicle</b>	2.850 €	3.290 €	272,25 €	183 €	3,3 €	Cicle 1 = 1.294,92 € Posteriors = 924,96 €
<b>Cost tractament (mediana) α</b>	14.250 €	16.450 €	2.995 €	2.012 €	26,6 €	10.545 €
<b>Cost tractament (mitjana) α</b>	25.650 €	29.610 €	2.450 €	1.646,23 €	26,6 €	7.770 €
<b>Cost incremental (cost referència segons mediana – cost comparador)‡</b>	Referència		- 23.200 €	- 24.003 €	- 25.623 €	- 17.880 €
<b>Cost incremental (cost referència segons mediana amb dosi fixe – cost comparador)‡</b>	Referència		- 13.455 €	- 14.438 €	- 16.424 €	- 5.906 €

† Preu en € (Preu notificat+IVA-RD), consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), abril 2018. Càlculs estimats per a un pes de 65 kg i alçada de 1.65 m, SC 1.7

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

α Es calcula tenint en compte la mediana/mitjana de cicles de l'assaig CheckMate141. La mediana de dosis de nivolumab rebudes va ser de 5 dosis, 9.4 de mitjana (es consideren per al càlcul 9 cicles). Pel control, les medianes de dosis van ser de 10.5, 7.9 i 11.1 cicles per cetuximab, metotrexat i docetaxel respectivament, i les mitjanes van ser de 8, 7.5 i 9 cicles respectivament.

## 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

A Espanya el 2012, el càncer de cap i coll va ser el 6è càncer amb un major nombre de diagnòstics incidents (9.160) i de diagnosticats prevalents a 1, 3 i 5 anys després del diagnòstic (7.256, 18.714 i 27.760, respectivament).

Segons les dades publicades(14) de la incidència estimada a Espanya el 2017 era de 4980 casos de càncer de llavis, cavitat oral i faringe i 3426 de laringe en homes i uns 1690 casos de càncer de llavis, cavitat oral i faringe i 299 de laringe en dones (10.400 casos en total). Considerant que la població catalana suposa un 16% de l'espanyola, serien 1664 casos anuals.

Segons les estimacions per a l'any 2020 del pla contra el càncer a Catalunya 2015-2020 (15) els casos estimats de càncer de cavitat oral, faringe i laringe serien de 1414.

**Taula 10. Estimació de la població diana.**

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
<b>Escenari: pacients amb càncer de cap i coll escatós recurrent o metastàtic prèviament tractat amb platí.</b>		
<b>Àmbit i horitzó temporal:</b> Catalunya. Horitzó temporal 1 any.		
<b>Estimació:</b> Dades d'incidència segons Globocan (16), informe SEOM (17) i estimació del laboratori.		
<b>0. Població de referència (habitants)</b>		7.496.276(18)
<b>A. Població amb càncer de cap i coll</b>		1414-1664
<b>B. Població amb càncer de cap i coll histologia escatosa</b>	90% de A	1273-1498
<b>C. Població amb la malaltia en l'estadi metastàtic de debut. Dades estimades</b>	20% de B	255-300
<b>D. Població amb malaltia localitzada (estadi I, II) al diagnòstic. Dades estimades</b>	40% de B	509-599
<b>E. Població amb malaltia localment avançada al diagnòstic. Dades estimades</b>	40% de B	509-599
<b>F. Població amb malaltia localitzada al diagnòstic que experimenten recurrència o metàstasi post cirurgia o RT. Dades estimades</b>	30% de D	153-180
<b>G. Població amb malaltia localment avançada al diagnòstic que experimenten recurrència o metàstasi. Dades estimades</b>	60% de E	305-359
<b>H. Total pacients amb malaltia recurrent (R/M)</b>		458-539
<b>I. Població amb malaltia R/M candidats a QT basada en platí (QTbP). Dades estimades</b> → 80% de F → 90% de G		122-144 (F) 275-323 (G) TOTAL=395-467
<b>J Població amb malaltia metastàtica al diagnòstic candidats a QT basada en platí (QTbP). Dades estimades</b>	90% de C	229-270
<b>K. Total pacients candidats a QTbP (com adjuvència o per malaltia metastàtica)</b>	I+J	626-737
<b>L. Total pacients que progressen després de QTbP Dades estimades</b>	40%	250-295
<b>M. POBLACIO DIANA. Població susceptible de tractament amb nivolumab segons les condicions d'ús (progressió o recurrència en els 6 mesos posteriors a l'última dosi rebuda de quimioteràpia amb platí (en el context del tractament adjuvant, neoadjuvant, en el tumor primari o recurrent o metastàtic) i ECOG 0-1)</b>	80%	200-236
Només s'ha tingut en compte casos incidents. Els percentatges F-M estan sotmesos a incertesa per manca de dades publicades a la literatura. Provenen d'opinió d'experts.		

La població diana anual de candidats al tractament amb nivolumab, en pacients amb càncer de cap i coll de cèl·lules escatoses prèviament tractats amb platí per a la malaltia metastàtica o recurrent, i amb bon PS, s'estima que és de 200-236 pacients en l'àmbit de Catalunya.

Segons les estimacions de pacients, el potencial tractament de 200-236 pacients en l'àmbit de Catalunya amb la dosi ajustada per pes, pauta d'administració per kg de pes, suposaria un impacte pressupostari anual de 2.850.000€-3.363.000€ considerant la mediana de tractament (5 dosis), o 5.130.000€-6.053.400€ considerant la mitjana (9 dosis).

Segons les estimacions de pacients, el potencial tractament de 200-236 pacients en l'àmbit de Catalunya amb la pauta d'administració fixe, suposaria un impacte pressupostari anual de 3.290.040€-3.882.247,2€ considerant la mediana de tractament (5 dosis), o 5.922.072€-6.988.045€ considerant la mitjana (9 dosis).



Estudis farmacoeconòmics publicats

S'han localitzat tres estudis farmacoeconòmics de cost efectivitat de nivolumab en la indicació avaluada, dos d'ells segons la perspectiva del sistema de salut americà i un des de la perspectiva canadenca També es disposa de la documentació del NICE i SMC malgrat la major part de les dades són confidencials i per tant no són consultables.

Estudi	Tipus de model	Tractaments comparats	Llindar cost eficàcia	Increment Econòmic	AVAQ	RCEI per AVAQ	Factor més sensible del model
Tringale(19)	model de Markov Perspectiva Estats Units d'Amèrica	Nivolumab vs QT monoteràpia (cetuximab, paclitaxel o docetaxel)	100,000\$ / QALY	117.800 \$	0,400	294,400 \$	Preu Nivolumab Rendible si era <3931 \$/cicle
Ward(20)	model de Markov Perspectiva EUA	Nivolumab vs QT monoteràpia + determinació PD-L1		+47,329\$	+0.337 (0.626 nivolumab vs 0.289 per la QT estàndard)	140,695 \$ respecte QT (en conjunt) Amb determinació de PD-L1 161,678\$, Respecte cetuximab 89,786\$, Respecte metotrexat 154,411\$ Respecte docetaxel 154,191\$ Es requereix disponibilitat a pagar de 150.000 \$/AVAQ	QV, EA i preu nivolumab Independent de PD-L1+
Zargar(21)	Perspectiva del Canadà, horitzó temporal de 5 anys i taxa de descompte del 1,5%	Nivolumab respecte docetaxel		18.823\$	0,13	144,744\$	PD-L1>5%, subgrup més rendible. Globalment, no cost-efectiu. Calen biomarcadors per identificar població de major benefici
NICE(22)	Sistema Nacional de Salut Anglès				No disponible		45,000£-73,600£ (més proper al límit superior)

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

---

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

#### **National Comprehensive Cancer Network 2018 (NCCN) (23)**

Com opcions de segona línia o posteriors inclou nivolumab com l'única immunoteràpia amb recomanació de categoria 1 per als pacients amb càncer epidermoide de cap i coll després de tractament amb platí (amb progressió de la malaltia durant o després de rebre quimioteràpia basada en platí). Pembrolizumab el contempla com a categoria 2B, en localitzacions no-nasofaríniques en cas de progressió durant o després d'una quimioteràpia basada en platí, i en la histologia nasofaríngia, en tumors recurrents o metastàtics prèviament tractats només si presenten expressió positiva de PD-L1. També contemplen com opció afatinib com a categoria 2B.

#### **Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines. (24)**

Les guies europees de l'ESMO (darrera versió 2012(24)) estan pendents d'actualització per incloure els resultats de la immunoteràpia en càncer de cap i coll.

En càncer de cap i coll metastàtic, s'ha de considerar la quimioteràpia pal·liativa per a pacients amb un *performance status* adequat. Els esquemes basats en platí s'utilitzen habitualment com a tractament de primera línia, ja que el cisplatí representa el fàrmac més eficaç.

Altres agents actius inclouen paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, capecitabina, irinotecà, vinorelbina, ifosfamida, doxorubicina i oxaliplatí, que es poden utilitzar com a agents individuals o en combinació [III, B]. La poliquimioteràpia és més activa que la monoteràpia. En aquest context, l'elecció del tractament s'ha de basar en els tractaments previs i en la toxicitat esperada.

#### **SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017)(25)**

Tractament de segona línia:

Es recomana la inclusió dels pacients en assaigs clínics si estan disponibles.

La immunoteràpia amb nivolumab (Nivell d'evidència I, A) o pembrolizumab (Nivell II, B) ha esdevingut l'estàndard de tractament. Els tumors amb expressió positiva de PD-L1 semblen beneficiar-se'n més.

Si no és possible utilitzar la immunoteràpia, es pot considerar l'ús d'agents com taxans, metotrexat, cetuximab o gemcitabina. En pacients amb mal PS, només es considerarà el tractament de suport.

#### **Informe de posicionamiento terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello (26)**

Tenint en compte els resultats d'eficàcia i seguretat, nivolumab seria una opció de tractament a considerar en pacients que han progressat durant el tractament amb platí o durant els 6 mesos posteriors.

Així mateix, i tal com ja s'ha observat en altres tumors, el benefici de nivolumab podria ser menor en els pacients amb una baixa o nul·la expressió de PD-L1 (<1%). No obstant, tenint en compte els resultats de l'anàlisi de subgrups, es desconeix en quina mesura aquests resultats podrien ser fruit de l'atzar, de manera que no és possible, de moment, extreure conclusions al respecte.

#### **CONSIDERACIONES FINALS DEL GCPT**

Un cop realitzada l'anàlisi econòmica, incloent anàlisi cost-efectivitat i d'impacte pressupostari, no es considera necessari modificar el posicionament de nivolumab en el tractament del càncer de cap i coll.

## Avaluacions per altres organismes

Taula 11. Recomanacions d'altres organismes sobre l'ús de nivolumab

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(22)	Anglaterra	<p>Setembre 2017: Nivolumab es recomana per al seu ús a través del Cancer Drug Funds com una opció per tractar el carcinoma de cèl·lules escatoses del cap i el coll en adults en els que la seva malaltia ha progressat a la quimioteràpia basada en platí només si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la malaltia ha progressat en els 6 mesos posteriors a la quimioteràpia;</li> <li>- nivolumab s'atura als 2 anys de tractament ininterromput, o més aviat en cas de progressió de la malaltia, i</li> <li>- Supeditat a les condicions d'accés acordades</li> </ul>
Scottish Medicines Consortium (SMC)(27)	Escòcia	<p>Agost 2017: nivolumab s'accepta per a ús restringit a NHS escocès, com a monoteràpia, per al tractament del càncer de cèl·lules escatoses de cap i coll en adults que progressen durant o després del tractament basat en platí. La durada màxima del tractament amb nivolumab serà de dos anys.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(28)	Canadà	<p>Agost 2017: considera que suposa un benefici net en supervivència en pacients amb CCECC en recurrència en els sis mesos posteriors al tractament potencialment curatiu neo(adjunvant) basat en platí o la recurrència després de rebre tractament en platí en un context no curatiu, i amb bon <i>performance status</i>. Tanmateix, considera que no és cost efectiu i per tant recomana assolir acords econòmics que permetin millorar el cost-efectivitat del tractament fins a un nivell acceptable</p>
Haute Autorité de Santé (HAS)(29)	França	<p>Gener 2018: la Comissió considera que nivolumab suposa una millora menor en el benefici real en comparació amb la monoteràpia amb docetaxel, cetuximab o metotrexat.</p>

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 12. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.

Nom	Nivolumab	Cetuximab	Docetaxel o paclitaxel	Metotrexat
Presentació	Vial 40 mg i 100 mg	vial 5 mg/ml solució per a perfusió, 1 vial de 20 ml	Docetaxel vials de 20,80 i 160 mg Paclitaxel 30mg, 100mg i 300 mg	Vials 50,500mg i 1000mg
Posologia	3 mg/kg cada 14 dies	Dosi inicial: 400 mg/m <sup>2</sup> Dosi de manteniment: 250 mg/m <sup>2</sup> cada 7 dies	Docetaxel 40mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> Cada 7 dies	40-60 mg/m <sup>2</sup> Cada 7 dies
Indicació aprovada en fitxa tècnica	Càncer de cèl·lules escatoses de cap i coll que progressa durant o després d'un tractament basat en platí	Càncer de cèl·lules escatoses de cap i coll <ul style="list-style-type: none"> <li>En combinació amb radioteràpia per a la malaltia localment avançada.</li> <li>En combinació amb quimioteràpia basada en platí, per a la malaltia recurrent i / o metastàtica</li> </ul>	Docetaxel en combinació amb cisplatí i 5-fluorouracil està indicat per al tractament d'inducció de pacients amb carcinoma escatós de cap i coll i localment avançat. No indicació en monoteràpia. Paclitaxel no té indicació aprovada en càncer de cap i coll.	Càncer de cap i coll recurrent o metastàtic
Via d'administració	Via intravenosa	Via intravenosa	Via intravenosa	Via intravenosa
Efectes adversos (EA)	Fatiga, dispnea, dolor músculo-esquelètic, disminució gana, tos, nàusees, restrenyiment	Hipomagnesèmia Augment dels enzims hepàtics Trastorns cutanis i del teixit subcutani Trastorns unguials (paroníquia) Reaccions lleus o moderades relacionades amb la perfusió	Docetaxel: Alteracions hematològiques, infeccions, nàusees, miàlgia, síndrome mà-peu, neuropatia Paclitaxel: Alteracions hematològiques, gastrointestinals, neuropatia, augment d'AST i ALT, hiponatrèmia	Alteracions hematològiques, gastrointestinals, pulmonars i hepàtiques
Altres característiques	Hospital de dia	Hospital de dia	Hospital de dia	Hospital de dia

Pembrolizumab: malgrat l'1 de setembre 2016 la FDA li va atorgar aprovació accelerada en càncer epidermoide de cap i coll, actualment no disposa d'indicació aprovada per part de l'EMA i per aquest motiu no s'inclou com a comparador.

**Taula 13. Eficàcia dels comparadors en el tractament de la malaltia recurrent o metastàtica.**

Estudi	Disseny	SLP mediana (mesos)	SG mediana (mesos)	TRG %
Chow i cols. 2016 KEYNOTE-012	Fase Ib 45 pacients		8 mesos	18% (8/45 pacients; IC 95%: 8-32) 25% (4/16 pacients; 7-52) en pacients VPH 14% (4/29 pacients; 4-32) en pacients VPH-negatiu.
Vermorken i cols. 2007 (1)	-Fase II, no controlat. -103 pacients -Cetuximab dosi inicial de 400 mg / m2 seguida de dosis setmanals de 250 mg/m2) ≥ 6 setmanes (fase monoteràpia). Els pacients que van experimentar progressió podrien rebre tractament de rescat amb cetuximab + platí (fase de combinació)	Fase monoteràpia TTP= 70 dies Fase de combinació TTP =50 dies.	5.9 mesos (178 dies)	Fase monoteràpia TRG 13%, TCM=46% Fase de combinació, TRG=0%, TCM= 26% i
Grau i cols.2009 (2)	-Fase II, no controlat. -60 pacients -Paclitaxel setmanal 80 mg/m2 x 6 setmanes consecutives.	6.2 mesos (IC95%, 3.7-8.6)	8.5 mesos (IC95% 5.7-11.2).	RC: 0% RP: 43,3% ME: 15%
Specenier i cols.2011 (3)	30 pacients docetaxel 36 mg/m2 setmanal x6 de c/8setmanes	7.4 setmanes (IC95%5.5-9.3)	17.9 setmanes (IC95%10.1-25.6 setmanes)	RP=6.7% TCM=33.3%
Cho et al.2009 (4)	23 pacients Docetaxel (35 mg / m2) x 3 setmanes, cada 4 setmanes per un màxim de 6 cicles.	29 (IC95% 10.8-47.1 ) setmanes	9 (IC95%, 7.6-10.4 ) setmanes	TRG: 13.0% (3/23) TCM: 34.7% (8/23).
Stewart JSW i cols 2009(5)	-486 pacients -gefitinib 250 o 500 mg/dia vs Metotrexat		Gefitinib 250mg vs MTX: 5.6 vs 6.7 mesos HR 1.22; IC95% 0.95-1.57; P=0.12; Gefitinib 500mg vs MTX: 6.0 vs 6.7 mesos HR, 1.12; IC95% 0.87-1.43; P=0.39	2.7%, 7.6% i 3.9%
SLP=supervivència lliure de progressió; TTP= temps fins a la progressió; TRG=taxa de resposta global; TCM=taxa de control de la malaltia; RP=resposta parcial; RC= resposta completa; ME=malaltia estable				

## Bibliografia

---

1. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, 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* [Internet]. 1 juny 2007 [citat 22 març 2018];25(16):2171-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538161>
2. Grau J José, Caballero M, Verger E, Monzó M, Blanch J luís. Weekly paclitaxel for platin-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 8 gener 2009 [citat 22 març 2018];129(11):1294-9. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19863327>
3. Specenier P, Rasschaert M, Vroman P, Van den Brande J, Dyck J, Schrijvers D, et al. Weekly Docetaxel in Patients With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Am J Clin Oncol* [Internet]. octubre 2011 [citat 22 març 2018];34(5):472-7. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20938321>
4. Cho BC, Keum KC, Shin SJ, Choi HJ, Lee YJ, Kim SH, et al. Weekly docetaxel in patients with platinum-refractory metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 21 desembre 2009 [citat 22 març 2018];65(1):27-32. Disponible a: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-009-0999-4>
5. Stewart JSW, Cohen EEW, Licitra L, Van Herpen CML, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III Study of Gefitinib Compared With Intravenous Methotrexate for Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 abril 2009 [citat 22 març 2018];27(11):1864-71. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289630>
6. ClinicalTrials.gov [Internet]. [citat 10 maig 2018]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=urelumab&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
7. CHMP. EPAR Opdivo, INN-nivolumab Head and neck cancer. 2017 [citat 19 abril 2018]; Disponible a: [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)
8. OPDIVO\_ ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. [citat 8 març 2018]; Disponible a: [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)
9. Ferris RL, Blumenschein G, 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* [Internet]. 10 novembre 2016 [citat 8 març 2018];375(19):1856-67. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602252>
10. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. agost 2017 [citat 26 març 2018];18(8):1104-15. Disponible a: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517304217>
11. Kiyota N, Hasegawa Y, Takahashi S, Yokota T, Yen C-J, Iwae S, et al. A randomized, open-label, Phase III clinical trial of nivolumab vs. therapy of investigator's choice in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: A subanalysis of Asian patients versus the global population in checkmate 141. *Oral Oncol* [Internet]. octubre 2017 [citat 26 març 2018];73:138-46. Disponible a: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837517302142>

12. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* [Internet]. 2018;81(April):45-51. Disponible a: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837518301490>
13. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 | ESMO [Internet]. [citat 15 desembre 2017]. Disponible a: <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/Articles/ESMO-Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-1.1>
14. Las cifras del cáncer en España [Internet]. [citat 9 abril 2018]. Disponible a: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf)
15. Pla contra el Càncer a Catalunya 2015-2020. [citat 2 maig 2018]; Disponible a: [http://cancer.gencat.cat/web/.content/mery/documents/Pla-contra-el-cancer-a-Catalunya\\_vs-14-abril-2015.pdf](http://cancer.gencat.cat/web/.content/mery/documents/Pla-contra-el-cancer-a-Catalunya_vs-14-abril-2015.pdf)
16. Globocan 2012 - Home [Internet]. [citat 11 octubre 2017]. Disponible a: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
17. INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS NIVOLUMAB EN CÁNCER EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE Y/O METASTÁSICO TRAS PROGRESIÓN A PLATINOS. [citat 8 març 2018]; Disponible a: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IPT\\_Nivolumab\\_cabeza\\_y\\_cuello.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IPT_Nivolumab_cabeza_y_cuello.pdf)
18. Idescat. Institut d'Estadística de Catalunya. Pàgina principal [Internet]. [citat 25 gener 2018]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/>
19. Tringale KR, Carroll KT, Zakeri K, Sacco AG, Barnachea L, Murphy JD. Cost-effectiveness Analysis of Nivolumab for Treatment of Platinum-Resistant Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 3 novembre 2017 [citat 10 maig 2018]; Disponible a: <http://academic.oup.com/jnci/article/doi/10.1093/jnci/djx226/4590262>
20. Ward MC, Shah C, Adelstein DJ, Geiger JL, Miller JA, Koyfman SA, et al. Cost-effectiveness of nivolumab for recurrent or metastatic head and neck cancer☆. *Oral Oncol* [Internet]. novembre 2017 [citat 10 maig 2018];74:49-55. Disponible a: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837517302968>
21. Zargar M, McFarlane T, Chan KKW, Wong WWL. Cost-Effectiveness of Nivolumab in Recurrent Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Oncologist* [Internet]. febrer 2018 [citat 10 maig 2018];23(2):225-33. Disponible a: <http://theoncologist.alphamedpress.org/lookup/doi/10.1634/theoncologist.2017-0277>
22. Nivolumab for treating squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy | Guidance and guidelines | NICE. [citat 8 març 2018]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta490>
23. Foote RL, Gilbert J, Gillison ML, Haddad RI, Hicks WL, Hitchcock YJ, et al. NCCN Guidelines Version 1.2018 Panel Members Head and Neck Cancers. 2018 [citat 9 abril 2018]; Disponible a: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

24. Gré Goire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E. clinical practice guidelines Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up On behalf of the EHNS–ESMO–ESTRO Guidelines Working Group\*. Ann Oncol [Internet]. 2010 [citat 4 abril 2018];21(5):184-6. Disponible a: [https://watermark.silverchair.com/mdq185.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAbMwggGvBgkqhkiG9w0BBwagggGgMIIBnAIBADCCAZUGCSqGS1b3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMUN7jzplL9EbiHpo0AgEQglIBZjXKe3IP1ukhrS3ptp7kauDmQChDI9BVlz5fWHMzB\\_uZSYQ4KiqpiZ6\\_yE9QUekH2kKLA1K92iUndt2Hc3q90Iusl41P7xVW\\_uJQICdVuJo-6GlymqgKldMUEvbXXI8bJplvIhTFe\\_DhmpqajdLCP5u6DxSWcBPazdi9KOu85Th3XTPkfzAiXLEKDR6Zc9cXzdmwiG95cp8DOE-zx9OtecEdz3\\_CBcc-VYiifl8Ow4I3WDiK-4t5eB14TIHGL4mkT8e65wcvOoSCqNBd\\_L6iuDg1-Olp3PbLshp1NZe0FrLwLhaEjKM9ctJReiwDGhVXbg5b2uxz5fbTdzfKQLV57i29Yw3-uq38kzy\\_6uWTIGyeAA5ygaFpBSv8kXvjBbgPnZLN1X3De3CvCER0iGpC8eKB4nBPvYW6k3vAAP\\_OvJE8MWVeGjFWuUC-q6OYpxnuAzGg7G-rPXUXVUErKI3SrnAm4g9yeU](https://watermark.silverchair.com/mdq185.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAbMwggGvBgkqhkiG9w0BBwagggGgMIIBnAIBADCCAZUGCSqGS1b3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMUN7jzplL9EbiHpo0AgEQglIBZjXKe3IP1ukhrS3ptp7kauDmQChDI9BVlz5fWHMzB_uZSYQ4KiqpiZ6_yE9QUekH2kKLA1K92iUndt2Hc3q90Iusl41P7xVW_uJQICdVuJo-6GlymqgKldMUEvbXXI8bJplvIhTFe_DhmpqajdLCP5u6DxSWcBPazdi9KOu85Th3XTPkfzAiXLEKDR6Zc9cXzdmwiG95cp8DOE-zx9OtecEdz3_CBcc-VYiifl8Ow4I3WDiK-4t5eB14TIHGL4mkT8e65wcvOoSCqNBd_L6iuDg1-Olp3PbLshp1NZe0FrLwLhaEjKM9ctJReiwDGhVXbg5b2uxz5fbTdzfKQLV57i29Yw3-uq38kzy_6uWTIGyeAA5ygaFpBSv8kXvjBbgPnZLN1X3De3CvCER0iGpC8eKB4nBPvYW6k3vAAP_OvJE8MWVeGjFWuUC-q6OYpxnuAzGg7G-rPXUXVUErKI3SrnAm4g9yeU)
25. Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). Clin Transl Oncol [Internet]. gener 2018 [citat 4 abril 2018];20(1):75-83. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159792>
26. Terap IDEP, Ccc E, Espa E, El T. Informe de Posicionamiento Terapèutic de nivolumab càncer de cabeza y cuello. 2018;1-7.
27. nivolumab, 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Opdivo Product availability date. 2017 [citat 4 abril 2018]; Disponible a: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nivolumab\\_Opdivo\\_FINAL\\_August\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nivolumab_Opdivo_FINAL_August_2017_for_website.pdf)
28. pCODR Expert Review Committee final recommendation Nivolumab head and neck cancer. [citat 4 abril 2018]; Disponible a: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_nivolumab\\_opdivo\\_scchn\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_scchn_fn_rec.pdf)
29. Haute Autorité de Santé - OPDIVO [Internet]. [citat 4 abril 2018]. Disponible a: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2829034/fr/opdivo](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2829034/fr/opdivo)