

**PROTOCOLO DE USO DE NIVOLUMAB EN  
CONDICIONES DISTINTAS A LAS DE LA FICHA  
TÉCNICA (DOSIFICACIÓN POR KG DE PESO) EN  
LAS INDICACIONES APROBADAS**

**Versión 02/06/2023**

**Elaborado por: Servicios de Farmacia Hospitalaria y de Oncología Médica  
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca**

**Aprobado por: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica  
Consejería de Salud – Región de Murcia  
2 de junio de 2023**

**Código: CRFT/PRO/NIV/FIA/052017**

---

## 1. Autores

---

**Celia María González Ponce.**

Servicio de Farmacia Hospitalaria.

**M<sup>a</sup> Sacramento Díaz Carrasco.**

Servicio de Farmacia Hospitalaria.

**José Luis Alonso Romero.**

Servicio de Oncología Médica.

## 2. Introducción e importancia clínica

---

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano 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. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PDL1 y PD-L2.

Los ensayos pivotaes para las indicaciones anteriores se han realizado a dosis de 3 mg/Kg cada 14 días. Si bien, posteriormente al registro del fármaco, la dosis en ficha técnica se modificó a dosis fija de 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas, en base no a estudios comparativos de eficacia, sino a estudios farmacocinéticos de equivalencia.

## 3. Objetivo

---

El objetivo de este protocolo es adoptar la pauta de dosificación de nivolumab basada en el peso corporal del paciente en lugar de la pauta actualmente establecida en la ficha técnica de dosis fija, teniendo en cuenta su equivalencia farmacocinética y farmacodinámica, la generación de ahorros considerables y el hecho de que ha sido la pauta utilizada de forma estándar en los ensayos pivotaes de los que surgieron las primeras indicaciones incluidas en la ficha técnica.

Este protocolo propone, teniendo en cuenta dicha equivalencia de dosificaciones y de reducción de costes, la adopción de la pauta de 3 mg/kg/2

semanas (con una dosis máxima total de 240 mg) para todas las indicaciones aprobadas del fármaco.

Dada la aprobación también en ficha técnica de la dosificación de 480 mg/4 semanas iv como pauta alternativa, y los datos antes expuestos, se propone así mismo, la posibilidad de valoración individual del uso de la pauta 6 mg/kg/4 semanas (con una dosis máxima total de 480 mg) a partir de la tercera dosis del fármaco en pacientes estables clínicamente y sin toxicidad previa relevante en los que el nivolumab se utilice en monoterapia.

#### **4. Criterios de inclusión y exclusión**

---

- Criterios para el uso de dosificación basada en el peso corporal:
- ✓ Indicaciones autorizadas y financiadas en fecha de aprobación del protocolo:
  1. Melanoma
    - En monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.
    - En monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa.
  2. Cáncer de pulmón no microcítico
    - En combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutación sensibilizante de EGFR o la translocación ALK.
    - En monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en adultos.
  3. Carcinoma de células renales
    - En monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo, en adultos.
    - En combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto.

#### 4. Linfoma de Hodgkin clásico

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y de tratamiento con brentuximab vedotina.

#### 5. Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico que progresa durante o después de un tratamiento basado en platino.

- ✓ Dosificación cada dos o cada cuatro semanas.
  - ✓ Peso corporal inferior a 80 kg.
  - ✓ Uso del fármaco en condiciones de práctica clínica habitual, fuera de ensayo clínico.
- Si se financian nuevas indicaciones se valorará la inclusión en el protocolo teniendo en cuenta la evidencia disponible en ese momento.

### **5. Esquema de tratamiento a emplear**

---

- Nivolumab 3 mg/kg/2 semanas por vía intravenosa, con una dosis total máxima de 240 mg/2 semanas.
- En pacientes que reciban nivolumab en monoterapia, con situación estable en cuanto a toxicidad y evolución de la neoplasia, es posible tras consideración individual, la administración a intervalos más largos: 6 mg/kg/4 semanas, con dosis total máxima de 480 mg/4 semanas.

### **6. Eficacia y seguridad**

---

Diferentes estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de nivolumab han demostrado la ausencia de relación entre el aumento de dosis de nivolumab y la respuesta objetiva al tratamiento en rango de 1 a 10 mg/Kg en diferentes tumores (melanoma, cáncer renal, cáncer de pulmón no

microcítico). Feng et al<sup>1</sup> presentan un estudio de análisis de eficacia y seguridad en 648 pacientes con cáncer de pulmón microcítico y no microcítico. Los pacientes recibieron dosis de 1 mg/Kg/2 semanas; 3 mg/Kg/2 semanas y 10 mg/Kg/2 semanas. Los resultados de supervivencia global fueron 8,15 meses; 9,23 meses y 9,03 meses respectivamente.

Los modelos poblacionales farmacocinéticos obtenidos de los ensayos en fase I, II y III muestran que la farmacocinética de nivolumab es lineal con valores proporcionales en el rango de dosis de 0,1 a 10 mg/Kg, siendo la farmacocinética similar en los pacientes con diferentes carcinomas (melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer renal).

El análisis dosis-respuesta en eficacia y seguridad mostró que la exposición a nivolumab no es un predictor indicativo de supervivencia global y aparición de eventos adversos. Así mismo, el aclaramiento y el volumen de distribución se incrementaban con las dosis por kg de peso, si bien este incremento era no proporcional a dicho incremento. Como consecuencia, los autores concluyeron que las dosis por kg de peso sufrían un ajuste farmacocinético en aquellos pacientes con pesos elevados<sup>2</sup>.

Posteriormente, ha sido ha sido aprobada por la EMA y por la FDA la dosis fija de 480 mg/4 semanas, recogida en ficha técnica para las indicaciones en las que el fármaco se usa en monoterapia, basándose en datos de equivalencia farmacocinética y farmacodinámica (ocupación del receptor 95-97%). Esta dosificación puede disminuir la frecuentación de pacientes estables, que pueden ser seguidos telefónicamente, especialmente durante los picos de la pandemia por COVID-19<sup>3</sup>.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Fármacos de Canadá (CADTH) revisó la dosificación de inmunoterapia oncológica, con la conclusión de que para nivolumab no hay diferencias ni farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre la dosis fija de 240 mg/14 días y la dosis de 3 mg/kg de peso/14 días. La dosificación por peso, teniendo en cuenta la equivalencia a la dosis fija y la reducción del gasto innecesario en fármaco, ha sido adoptada como política general por el sistema nacional de salud canadiense<sup>4</sup>.

La CADTH realizó también simulaciones farmacocinéticas que muestran un comportamiento similar de la dosis fija de 480 mg/4 semanas y la dosis de 6 mg/kg/4 semanas en distintos rangos de peso corporal<sup>4</sup>.

## 7. Coste

---

La adopción de dosis fija de anticuerpos monoclonales ha sido objeto de evaluación farmacoeconómica en diversos trabajos, generalmente con un enfoque de impacto presupuestario. Así, un estudio francés calculó un impacto presupuestario anual de más de 55 millones de euros por el cambio de dosis de pembrolizumab y nivolumab si no se acompañaba de modificaciones sustanciales en el precio del fármaco<sup>5</sup>.

Tras el análisis de costes de las diferentes dosis por peso en el hospital, se observó que el ahorro en el coste se produce en los pesos menores de 80kg, lo que conllevaría un amplio margen de ahorro respecto a la dosificación por dosis fija.

## 8. Bibliografía

---

<sup>1</sup> Feng Y, Wang X, Bajaj G et al. Nivolumab Exposure-Response Analyses of Efficacy and Safety in Previously Treated Squamous or Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(18): 5394-5405.

<sup>2</sup> Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/Kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Annals of Oncology* 2017; 28(8): 2002-2008

<sup>3</sup> L de Lemos, Kung C, Waignein S. Efficacy of nivolumab four-weekly dosing Schedule base on body weight. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25(4): 961-963.

<sup>4</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH technology review: optimal use 360 report: dosing and timing of immuno-oncology drugs. Published online November 2019.

<sup>5</sup> Bayle A, Besse B, Annereau M, Bonastre J. Switch to anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD-1) fixed dose regimen: What is the economic impact? *Eur J Cancer* 2019; 113: 28-31.