

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-150/V1/01092023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno

Fecha de publicación: 01 de septiembre de 2023

## Introducción

El mesotelioma es una neoplasia que se localiza en el tejido que reviste el tórax, el abdomen y en la superficie externa de los órganos internos (mesotelio). La localización más frecuente es en el tejido pleural, representando hasta el 90% de los mesoteliomas<sup>1</sup>, y se conoce como mesotelioma pleural maligno (MPM).

El MPM es una enfermedad rara con una incidencia de unos 2,1 casos/100.000 habitantes año cuyo principal agente causal está relacionado directamente con la exposición previa al asbesto, normalmente en el ámbito laboral, por lo que mayoritariamente afecta a hombres a partir de los 60-70 años. Esto es debido a que existe un periodo de latencia prolongado (15-67 años) desde la exposición hasta el desarrollo de la enfermedad<sup>2</sup>. Esto implica que, a pesar de la actual prohibición del uso de asbestos en España desde el 2002, continuaremos observando un incremento de casos, al menos, hasta pasada una década<sup>3</sup>. En España existe un aumento progresivo de la mortalidad por mesotelioma, de 491 casos en el periodo de 1976 al 1980 ha pasado a 1391 entre 2016-2020 (264 casos/año), un 60% más que hace 30 años<sup>4</sup>, y con una supervivencia media de 13,4 meses<sup>5</sup>. De tal forma que se trata de un tipo de cáncer poco frecuente, localmente invasivo y de carácter muy agresivo, con una supervivencia a los 5 años inferior al 10%<sup>6</sup>.

Aunque el principal factor desencadenante es la exposición a los asbestos, recientemente se ha observado como determinadas mutaciones germinales en el gen BAP1, podrían comportarse como factores condicionantes de la enfermedad. Estas mutaciones también pueden ser somáticas<sup>7</sup>.

Desde el punto de vista histológico, el MPM es una neoplasia heterogénea, donde la mayoría (50%-60%) corresponden al subtipo epitelioide, el 10% son sarcomatoides y el resto bifásicos. La histología sarcomatoide se asocia a un peor pronóstico<sup>8</sup>.

Es un tipo de tumor en el que por sus características es difícil de aplicar el actual sistema de estadificación TNM así como la valoración de la respuesta a los tratamientos, por lo que se han propuesto criterios RECIST modificados y adaptados al MPM.

Todas estas características, hacen que, de forma genérica, se recomiende que los pacientes con un diagnóstico de MPM sean remitidos a centros con experiencia multidisciplinar y cierto volumen de casos, especialmente cuando se plantea un tratamiento radical<sup>9</sup>.

Tras el diagnóstico de la enfermedad podemos encontrarnos dos escenarios, resecable o no resecable.

- Enfermedad resecable: aunque que la resección completa macroscópica (RMC) sigue siendo considerada como una de las opciones terapéuticas dentro de un tratamiento multimodal, cada vez se cuestiona más el beneficio real de la cirugía en esta enfermedad y si los beneficios se relacionan con potenciales sesgos de selección de pacientes. Actualmente, carecemos de un estudio prospectivo en el que se demuestre que la cirugía aumente la supervivencia global. Además, se trata de un proceso quirúrgico que implica una pleuro-neumonectomía extrapleural o bien una pleurectomía decorticación extendida con cierta morbi-mortalidad<sup>10</sup>. La localización y la relación del tejido con los diferentes órganos hace difícil que puedan obtenerse márgenes libres de la enfermedad. Esta opción se limita a los pacientes con estadios I-III.
- Enfermedad no resecable: situación en la que se diagnostican la mayoría de los casos, tanto por el estadio de la enfermedad como por la edad y presencia comorbilidades del paciente, por lo que el tratamiento en estos pacientes es sistémico. En determinadas situaciones la radioterapia se aplica como tratamiento paliativo.

El estándar de tratamiento, durante los últimos 15 años, para el MPM avanzado ha sido la quimioterapia basada en la combinación de pemetrexed y cisplatino<sup>11</sup>. Y en aquellos pacientes en los que no esté recomendado el cisplatino se puede emplear carboplatino. Actualmente no existe ninguna segunda línea aprobada.

## **Nivolumab (Opdivo®) e Ipilimumab (Yervoy®)**

La combinación de nivolumab e ipilimumab está indicado para el tratamiento, en primera línea, de pacientes adultos con MPM irresecable.

Además de en mesotelioma, la combinación de nivolumab e ipilimumab ha obtenido la autorización de la EMA para otras tres indicaciones: tratamiento del melanoma avanzado en adultos y adolescentes desde los 12 años; tratamiento en primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto y en combinación con 2 ciclos de quimioterapia basada en platino para el tratamiento en primera línea

del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutación sensibilizante de *EGFR* o la translocación *ALK*.

La posología aprobada en la ficha técnica para el tratamiento del mesotelioma es de 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas. Los pacientes continúan el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta un máximo de 24 meses.

## Farmacología<sup>12</sup>

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1κ) inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4). Ipilimumab bloquea las señales inhibitorias de las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células-T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmune dirigido a las células-T contra las células tumorales.

## Eficacia

Los datos de eficacia de la combinación de nivolumab e ipilimumab (nivolumab+ ipilimumab) en el tratamiento del MPM proceden del ensayo clínico pivotal CheckMate 743 (CA209743)<sup>13</sup>.

Se trata de un estudio fase III, aleatorizado (1:1) y abierto en el que se compara nivolumab en combinación con ipilimumab frente a pemetrexed con cisplatino o carboplatino como tratamiento de primera línea en el mesotelioma pleural maligno (MPM) no reseccable.

La posología de nivolumab utilizada en el estudio difiere de la autorizada por parte de la EMA para esta indicación. La dosis autorizada de nivolumab en el tratamiento del mesotelioma es de 360 mg administrados cada 3 semanas mientras que la del ensayo fue de 3 mg/kg administrados cada dos semanas. El nivolumab se administró en combinación con el ipilimumab, a dosis de 1 mg/kg de administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas. Los pacientes continúan el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta un máximo de 24 meses. En el brazo comparador los pacientes recibieron quimioterapia con la combinación de cisplatino a 75 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino (AUC de 5) junto con pemetrexed a dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> el primer día de cada

ciclo de 21 días hasta un máximo de 6 ciclos. Una semana antes de iniciar el estudio, todos los pacientes incluidos en los dos grupos recibieron ácido fólico (350-1000 microgramos/día oral) y vitamina B12 (1000 microgramos intramuscular). No se permitieron reducciones de dosis para nivolumab ni ipilimumab, pero sí para la quimioterapia. En caso de efectos adversos atribuibles a ipilimumab, el protocolo permitía continuar con nivolumab en monoterapia.

La aleatorización se estratificó en función de la histología del tumor: epitelioide frente a no epitelioide (subtipos de histología sarcomatoide o mixta), y del sexo (hombre frente a mujer). Se requirió el envío de una muestra de tumor al laboratorio central para comprobar el estado de PD-L1 antes de la aleatorización.

Los criterios de inclusión fueron:

Paciente adulto, ECOG 0-1, con diagnóstico histológico de MPM irresecable, de cualquier histología, con enfermedad medible y posibilidad de determinar los niveles de PD-L1. No se permitió ningún tratamiento previo para el mesotelioma salvo radioterapia paliativa, recibida al menos 14 días antes de iniciar el estudio y todos los síntomas de toxicidad deberían haber remitido.

Para evaluar enfermedad medible se utilizaron los criterios RECIST modificados para mesotelioma pleural. Se consideró la inclusión de pacientes sin lesiones pleurales medibles, pero con lesiones no pleurales metastásicas y medibles por RECIST 1.1, después de consulta y aprobación por el monitor médico del estudio.

Y como criterios de exclusión principales se consideraron: pacientes cuya presentación es peritoneal primitiva, pericárdica, túnica vaginalis o testicular, tratamiento previo con un anticuerpo anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 o cualquier fármaco dirigido a la coestimulación de las células T o a las vías de control; tratamiento sistémico o quimioterapia intracavitaria previo para el MPM; metástasis cerebrales (a menos que estuvieran resecaadas o tratadas con radioterapia estereotáctica y asintomáticas sin evolución en los 3 meses previos a la inclusión); alteraciones hematológicas, renales o hepáticas, infección por VIH, enfermedad pulmonar intersticial sintomática o que pudiera afectar a la valoración de una eventual toxicidad pulmonar relacionada con el tratamiento, enfermedad autoinmune o en tratamiento con inmunosupresores o corticoides sistémicos (>10mg/día de prednisona o equivalente) en los 14 días previos al inicio del estudio, y enfermedad neoplásica actual o previa con menos de 3 años de remisión completa (excepto para cáncer de piel no melanoma y tumores in situ). La eficacia se midió por un comité revisor central, independiente y ciego. Durante el primer año se evaluó la eficacia cada 6 semanas y cada 12 semanas durante el segundo año. En caso de progresión, si a criterio del investigador el paciente mantenía beneficio clínico y estaba estable, el protocolo permitía continuar el tratamiento con nivolumab e ipilimumab.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la supervivencia global (SG) en el conjunto de pacientes aleatorizados y comparar la obtenida entre los pacientes tratados con la combinación de nivolumab frente a los tratados con el régimen de pemetrexed más cisplatino o carboplatino. En abril de 2019 la FDA aceptó la modificación del protocolo para considerar la supervivencia libre de progresión (SLP) como una variable secundaria, y no como una co-variable primaria (protocolo inicial).

Los objetivos secundarios fueron la SLP, tasa de respuesta objetiva (TRO) incluyendo respuestas completas y parciales, tiempo hasta la respuesta al tratamiento, duración de la respuesta y tasa de control de la enfermedad (incluyendo respuestas completas, parciales y estabilizaciones de la enfermedad). También se evaluó la SG, SLP y la TRG según la expresión de PD-L1.

Se planificó un análisis intermedio una vez alcanzados 409 acontecimientos (89% de los planificados), con un seguimiento mínimo de SG de 22 meses.

En el estudio se aleatorizaron un total de 605 pacientes, 303 para el grupo de nivolumab e ipilimumab y 302 para el grupo de quimioterapia. Las características de los pacientes se encontraban correctamente balanceadas entre ambos grupos. El estado funcional basal fue ECOG 0 (40%) o 1 (60%). La mediana de edad fue 69 años (64-75), un 26% mayores de 75 años y el 77% hombres.

La mayoría de los pacientes (76% y 75% en el grupo de inmunoterapia y en el grupo de quimioterapia, respectivamente) presentaban una histología de tipo epitelioide y el resto sarcomatoide o de tipo mixto. La expresión de PD-L1 ( $\geq 1\%$ ), fue similar en ambos grupos de tratamiento, con un 80% y el 74% de los pacientes en los brazos de nivolumab e ipilimumab y quimioterapia, respectivamente.

En el momento del análisis intermedio, la mediana de seguimiento fue de 29,7 meses (26,7-32,9).

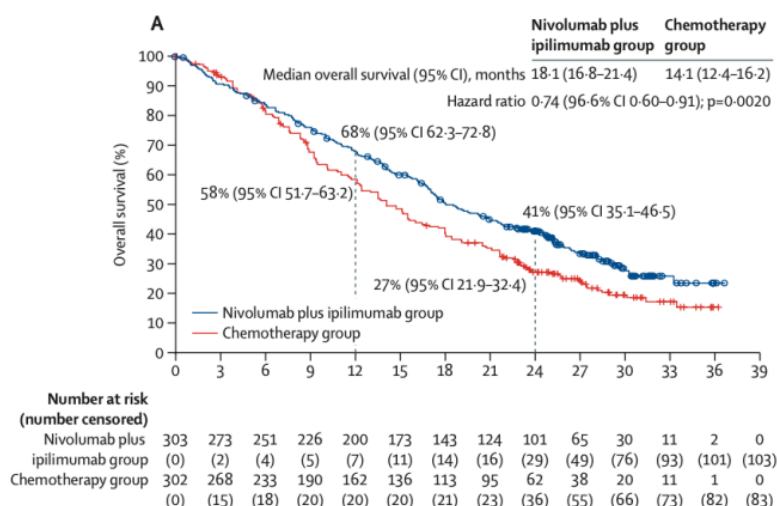
Un 8% (25/300) de los pacientes con nivolumab e ipilimumab completó los 24 meses de tratamiento (un 20% de los pacientes suspendió tratamiento por efectos adversos), frente al 62% (176/284) de pacientes en el grupo de quimioterapia que recibieron el máximo de 6 ciclos previsto en el protocolo (la suspensión del tratamiento por toxicidad se produjo en el 8% de los casos).

La mediana de duración del tratamiento fue 5,6 meses (2,0-11,4) para nivolumab e ipilimumab frente a 3,5 meses (2,7-3,7) en el grupo de quimioterapia. La mediana de dosis/ciclos recibidos de nivolumab fue 12,0 (5,0-23,5), de ipilimumab 4,0 (2,0-7,0), de cisplatino 5,0 (3,0-6,0), de carboplatino 6,0 (4,0-6,0) y de pemetrexed 6,0 (4,0-6,0).

Un 44% (134/303) de pacientes de nivolumab e ipilimumab y un 41% (123/302) del grupo quimioterapia recibió tratamiento sistémico posterior (un 3% [10] y un 20% [61], respectivamente, con inmunoterapia posterior).

La mediana de SG fue de 18,1 meses (IC95%:16,8-21,4) en el grupo de nivolumab e ipilimumab frente a 14,1 meses (IC95%: 12,4-16,2) del grupo de quimioterapia, con un HR de 0,74 (IC96,6%: 0,60-0,91; p=0,0020) (figura 1).

**Figura 1.** Gráfica de Kaplan-Meier de la SG; población global de pacientes por intención de tratar (CheckMate 743).

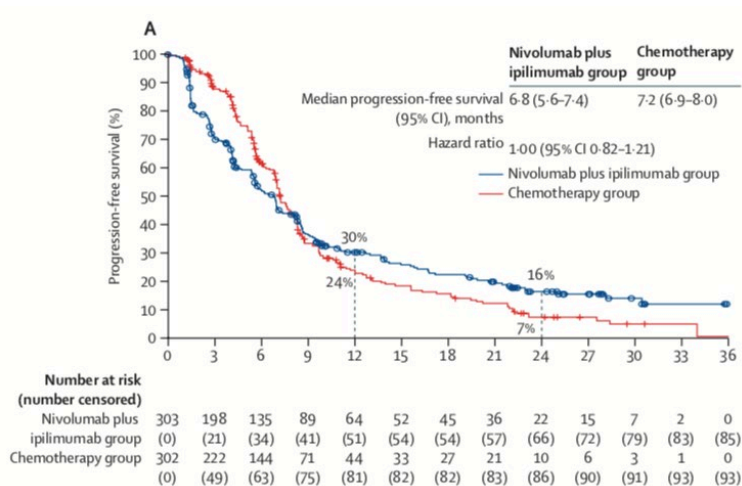


Las tasas de SG a 1 año fueron del 68% (IC95%: 62,3-72,8) frente al 58% (51,7-63,2) y a los 2 años fueron del 41% (35,1-46,5) frente al 27% (21,9-32,4) en los brazos de nivolumab e ipilimumab y quimioterapia, respectivamente. La mediana de SG fue similar entre los regímenes de quimioterapia: 13,7 meses (IC95%: 11,8-17,9) para pemetrexed más cisplatino, y 15,0 meses (12,2-17,9) para pemetrexed más carboplatino.

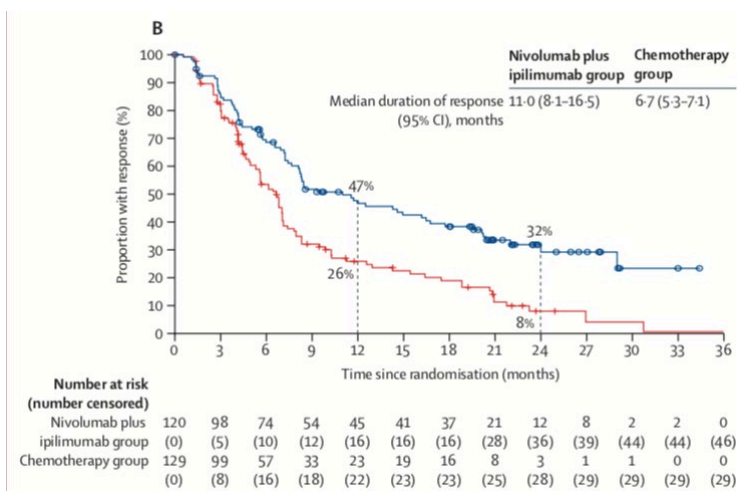
En cuanto a la eficacia cuantificada como SLP, no se encontraron diferencias significativas frente al brazo de quimioterapia (HR 1,00 (IC95%: 0,82-1,21) 6,8 meses (IC95% 5,6-7,4) para nivolumab e ipilimumab frente a 7,2 meses (IC95% 6,9-8,0) para quimioterapia (Figura 2). Cabe destacar que un porcentaje de pacientes inicialmente no se benefician de la combinación de nivolumab e ipilimumab, apreciándose un cruzamiento en las curvas de SLP.

No se observaron diferencias entre grupos en el tiempo hasta la respuesta, 2,7 meses (1,45-3,27) para nivolumab e ipilimumab frente a 2,5 meses (1,41-3,02) de quimioterapia. Asimismo, se observó que la duración de la respuesta fue superior en el grupo de nivolumab e ipilimumab que en los pacientes del grupo de quimioterapia: 11,0 meses (IC95%: 8,1-16,5) frente a 6,7 meses (IC95%: 5,3-7,1) (Figura 3).

**Figura 2.** Gráfica de Kaplan-Meier de la SLP; población global de pacientes por intención de tratar (CheckMate 743).



**Figura 3.** Gráfica de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta; población global de pacientes por intención de tratar (CheckMate 743).



### Análisis de subgrupos

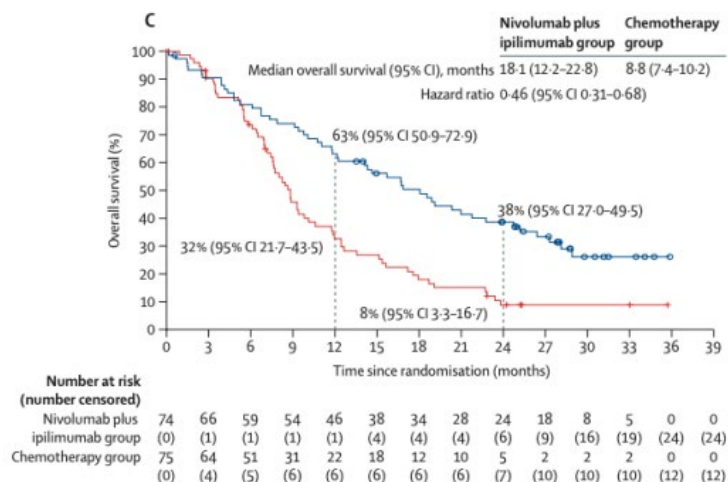
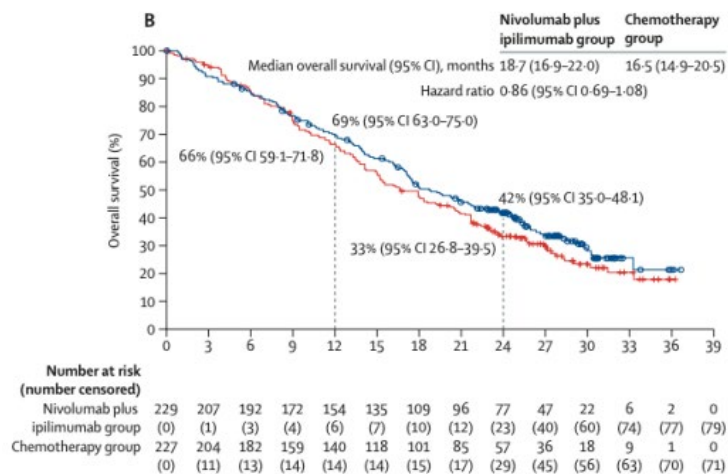
Los resultados mostraron un mayor efecto del tratamiento en los pacientes con histología no epitelioide (N= 134), la diferencia de medianas de SG fue de 8 meses (16,89 vs. 8,80 meses) con un HR de 0,46 (IC95%: 0,31-0,70) mientras que en el subtipo epitelioide (N=471) la diferencia fue de 2,5 meses (18,73 vs. 16,23 meses) con un HR de 0,85 (IC95%: 0,68-1,06). Las diferencias observadas en el efecto del tratamiento según el tipo de histología podrían estar relacionadas con el menor beneficio de la quimioterapia en la histología no epitelioide (mediana de SG con quimioterapia de 8,8 meses en no epitelioides vs 16,5 meses en epitelioide). La mediana de SG del grupo de pacientes en tratamiento con nivolumab e ipilimumab fue



similar con independencia de la histología: 18,7 meses en epitelioides y 18,1 meses en tumores no epitelioides (Figura 4). Este mismo comportamiento, según la histología del tumor, se ha observado para las variables secundarias SLP y la tasa de respuesta.

En el resto de análisis por subgrupos se mostró consistencia con el resultado global, excepto en el análisis por estadios, ya que en pacientes con estadio I y II el beneficio presenta dudas. Sin embargo, se trata de subgrupos con muy pocos pacientes incluidos y no es posible obtener conclusiones. En el análisis según la expresión de PD-L1 con punto de corte del 1%, mostró que el beneficio en SG de nivolumab e ipilimumab respecto a la quimioterapia era mayor en aquellos pacientes cuyo tejido de MPM mostraba una expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  (HR fue de 0,69 [IC95%: 0,55–0,87]), respecto al subgrupo de pacientes cuyos tumores tenían una expresión de PD-L1  $<1\%$  (HR fue de 0,94 [IC95%: 0,62-1,40]). Este aparente mayor beneficio en PD-L1 $\geq 1\%$  no presenta interacción, por lo que, con estos resultados solamente, no es posible asumir diferencias.

**Figura 4.** Gráfica de Kaplan-Meier de la SG; población de pacientes estratificada por histología y por intención de tratar (CheckMate 743).





## Seguridad

Los datos de seguridad disponibles para la combinación de nivolumab e ipilimumab en el tratamiento del MPM, son los derivados del estudio CM 743, donde las dosis empleadas fueron 3 mg/kg cada 2 semanas de nivolumab y para ipilimumab 1mg/kg cada 6 semanas. La mediana de la duración del tratamiento y el seguimiento fueron más largos en el brazo de nivolumab e ipilimumab que en el de quimioterapia.

Los eventos adversos (EA) de cualquier grado, independientemente de la causalidad, fueron notificados en 299 (99,7%) sujetos del brazo de nivolumab e ipilimumab y en 277 (97,5%) sujetos del brazo de quimioterapia.

Los de grado 3-4 fueron superiores en el brazo de nivolumab e ipilimumab con 159 (53,0%) y en 121 (42,6%) sujetos del brazo de quimioterapia. Sin embargo, cuando los EA se correlacionaron con el fármaco (tabla 1), las tasas de aparición fueron similares entre ambos brazos: 240 (80,0%) pacientes en el brazo de nivolumab e ipilimumab , y 233 (82,0%) pacientes en el brazo de quimioterapia, siendo los más frecuentes:

- Nivolumab e ipilimumab: diarrea (20,7%), prurito (16,3%), erupción cutánea (14,3%), fatiga (13,7%) e hipotiroidismo (10,7%).
- Quimioterapia: náuseas (36,6%), anemia (35,9%), neutropenia (25,0%), fatiga (19,4%), disminución del apetito (17,6%) y astenia (15,5%).
- De estos, los relacionados con el fármaco, de grado 3-4 fueron 91 (30,3%) pacientes del brazo de nivolumab e ipilimumab y en 91 (32,0%) pacientes del brazo de quimioterapia, siendo los de mayor frecuencia:
- Nivolumab e ipilimumab : aumento de la lipasa (4,3%), diarrea (3,3%), colitis (2,3%) y aumento de la amilasa (2,3%).
- Quimioterapia: neutropenia (15,1%), anemia (11,3%), astenia (4,2%), trombocitopenia (3,5%) y náuseas (2,5%).

Los EA originados por cualquier causa más frecuentes en el brazo de nivolumab e ipilimumab fueron diarrea (31,3%), fatiga (28,7%), disnea (26,0%), náuseas (24,3%) y disminución del apetito (23,7%). Mientras que los del grupo de quimioterapia fueron náuseas (43,3%), anemia (41,9%), estreñimiento (29,6%), neutropenia (27,8%), fatiga (27,1%) y disminución del apetito (25,4%).

En cuanto a los EA graves, tanto los originados por cualquier causa como los relacionados con el tratamiento fueron mucho más frecuentes en el grupo de nivolumab e ipilimumab (54,7% y 21,3%) comparado con el grupo de quimioterapia (25,4% y 7,7%), respectivamente. Los más frecuentes para nivolumab e ipilimumab fueron progresión de neoplasia maligna (10,7%), pirexia (4%), neumonía (3,7%), efusión pleural (3,0%) y colitis (3%). Mientras que con

la quimioterapia fueron progresión de neoplasia maligna (4,6%), anemia (2,8%) y disnea (2,1%).

La interrupción del tratamiento por EA fue más alta en el brazo nivolumab e ipilimumab: la tasa global de abandonos por EA fue 29,3% y 20,4%; por EA de grado 3-4 fue 19,7% y 9,9%; por EA relacionados con el fármaco 23,0% y 15,8% y por EA de grado 3-4 relacionados con el fármaco de 15,0% y 7,4%, respectivamente.

**Tabla 1.** Resumen de reacciones adversas sobre los pacientes de ambos grupos de tratamiento (CheckMate 743).

	Nivolumab plus ipilimumab group (n=300)			Chemotherapy group (n=284)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Any	148 (49%)	79 (26%)	12 (4%)	141 (50%)	73 (26%)	18 (6%)
Diarrhoea	52 (17%)	10 (3%)	0	19 (7%)	2 (1%)	0
Pruritus	46 (15%)	3 (1%)	0	1 (<1%)	0	0
Rash	40 (13%)	3 (1%)	0	15 (5%)	0	0
Fatigue	38 (13%)	3 (1%)	0	50 (18%)	5 (2%)	0
Hypothyroidism	32 (11%)	0	0	0	0	0
Nausea	29 (10%)	1 (<1%)	0	97 (34%)	7 (2%)	0
Anaemia	5 (2%)	1 (<1%)	0	70 (25%)	32 (11%)	0
Decreased appetite	27 (9%)	2 (1%)	0	48 (17%)	2 (1%)	0
Constipation	12 (4%)	0	0	41 (14%)	1 (<1%)	0
Vomiting	8 (3%)	0	0	35 (12%)	6 (2%)	0
Asthenia	25 (8%)	0	0	32 (11%)	12 (4%)	0
Increased lipase	7 (2%)	11 (4%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	0
Colitis	3 (1%)	7 (2%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Increased amylase	10 (3%)	6 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Thrombocytopenia	0	2 (1%)	0	16 (6%)	4 (1%)	6 (2%)
Neutropenia	0	1 (<1%)	1 (<1%)	28 (10%)	31 (11%)	12 (4%)

Se produjeron 3 muertes (1,0%) relacionadas con el tratamiento en el brazo de nivolumab e ipilimumab (neumonitis, encefalitis, fallo cardíaco) y 1 (0,4%) en el brazo de quimioterapia (mielosupresión).

Los análisis de los EA inmunomediados (EAIM) incluyeron los eventos, independientemente de la causalidad, que ocurrieron dentro de los 100 días posteriores a la última dosis. En general, la mayoría de los EAIM fueron de grado 1-2. El órgano más frecuentemente afectado por EAIM fue la piel (36,0%; 108), seguido de localización gastrointestinal (22,0%; 66), endocrinológicos (17,3%; 52) y hepáticos (12,0%; 36). Se produjeron reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión en un 12,0% (36) de los pacientes. En un 15% (45) de los casos motivaron la suspensión del tratamiento con nivolumab e ipilimumab. En todas las categorías de EAIM, la mayoría de los eventos fueron manejables utilizando los algoritmos de manejo establecidos, y la resolución se produjo cuando se administraron medicamentos inmunomoduladores (principalmente corticosteroides sistémicos).

## Valoración del beneficio clínico

La escala de beneficio clínico de la ESMO (MCBS v.1.1)<sup>14</sup> aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que la combinación de nivolumab e ipilimumab es un tratamiento no curativo para MPM, donde el beneficio en SG, es de 4 meses con un HR=0,74 (0,6-0,91).

De acuerdo con la escala de beneficio clínico de ESMO para esta combinación, el nivel de beneficio clínicos de 3 puntos<sup>15</sup>, magnitud moderada.

## Discusión

El MPM es una enfermedad neoplásica poco frecuente, cuyo desarrollo está directamente relacionado con la exposición a los asbestos. A pesar de que en nuestro entorno su uso está prohibido, el desarrollo del MPM cursa con un retraso de décadas desde la exposición, por lo que se estima, que al menos durante unos 10 años continuaremos observando un aumento en la incidencia.

Desde hace mucho tiempo no se tiene un avance farmacoterapéutico contra esta entidad patológica que aporte un beneficio en SG. El CheckMate 743 es el primer estudio aleatorizado de fase III que demuestra una mejora significativa de la SG con la inmunoterapia frente a la quimioterapia de platino más pemetrexed, que es considerado como la terapia de primera línea standard para el MPM irreseccable. En el estudio pivotal se ha comparado la combinación nivolumab e ipilimumab frente a pemetrexed combinado con cisplatino o con carboplatino. En Europa, para esta indicación está sólo autorizada la combinación de pemetrexed con cisplatino. Sin embargo, la guía de la ESMO también considera el carboplatino, para los pacientes en los que no esté indicado el cisplatino<sup>9</sup>. Por lo tanto, el brazo comparador utilizado en el ensayo se considera adecuado.

La combinación nivolumab e ipilimumab, con una mediana de seguimiento de 29,7 meses, ha demostrado un beneficio en SG (variable principal) frente a la quimioterapia de 4 meses (HR 0,74 (IC95%: 0,60-0,91)), sin embargo, no ha demostrado beneficio en la SLP (HR=1,0 (IC95% 0,82-1,21)), como sucede frecuentemente con los tratamientos basados en inmunoterapia. Es relevante destacar que cerca del 60% de los pacientes en la rama de nivolumab e ipilimumab presentan una progresión durante los 6 primeros meses de tratamiento respecto a la quimioterapia, aunque los pacientes que responden a la combinación de inmunoterapia lo hacen de forma más prolongada que los que reciben quimioterapia. La ausencia de diferencia en SLP no tiene un impacto negativo en el beneficio en SG. La tasa de SG a los 2 años fue superior en el grupo nivolumab + ipilimumab en un 50% (41%(IC95% 35,1-46,5) frente a 27% (21,9-32,4), y a este tiempo la tasa estimada de pacientes que seguían

teniendo una respuesta fue del 32% con el tratamiento nivolumab e ipilimumab frente al 8% con la quimioterapia.

En el estudio pivotal CheckMate 743, nivolumab se administró a una dosis de 3 mg/kg en infusión de 30 min cada dos semanas, en combinación con ipilimumab 1 mg / kg en una infusión de 30 min cada seis semanas. No obstante, la pauta posológica que finalmente ha sido autorizada para esta nueva indicación es el nivolumab 360 mg cada 3 semanas (dosis fija). En cuanto el análisis de eficacia por subgrupos, valorado como SG, mostró que para el subtipo histológico de mejor pronóstico, el epitelioide, la combinación nivolumab e ipilimumab no mostró mejoría significativa frente al tratamiento con quimioterapia, HR 0,85 (IC95%: 0,68–1,06) (18,7 frente a 16,2 meses de mediana). A diferencia, en los MPM con subtipo no epitelioide se observó una mejoría en SG con un HR de 0,46 (IC95%:0,31–0,70) (16,89 frente a 8,8 meses de mediana). Estos datos parecen indicar que la diferencia, no es debida a la falta de eficacia de la inmunoterapia sobre los MPM de tipo epitelioide, sino que realmente es consecuencia de una falta de sensibilidad a la quimioterapia por parte de los MPM de tipo no epitelioide. De tal forma que en el subtipo epitelioide, la combinación nivolumab e ipilimumab podría ser una alternativa terapéutica para pacientes no candidatos a recibir quimioterapia.

En relación al perfil de seguridad de esta combinación de inmunoterapia, fue similar al descrito para el estudio de CPNM<sup>16</sup>. El uso de la dosis de 1mg/kg cada 6 semanas de ipilimumab, dentro de la combinación de nivolumab e ipilimumab, ha logrado reducir las toxicidades iniciales asociadas a los primeros estudios en los que se empleaba a dosis de 3 mg/kg cada 3 semanas. De tal forma que, a pesar de que los EA grado 3 y 4 fueron mayores en el grupo de pacientes en tratamiento con inmunoterapia, cuando estos se correlacionan con los asociados a la medicación las tasas de EA globales y grado 3-4 fueron similares con ambos tratamientos.

La mediana de dosis/ciclos recibidas de nivolumab fue 12,0 (5,0-23,5) y de ipilimumab 4,0 (2,0-7,0). Destaca que sólo un 8% de los pacientes con nivolumab e ipilimumab completó los 24 meses de tratamiento, frente al 62% con quimioterapia que recibió el máximo de 6 ciclos previsto por protocolo. El 20% de las suspensiones de nivolumab e ipilimumab fueron debidas a toxicidad, frente al 8% en el grupo de quimioterapia.

En relación a la seguridad, la frecuencia de EA grado 3-4 fue similar entre los dos grupos, aproximadamente 30-32%, pero con un perfil claramente diferente. El EA más frecuente de cualquier grado fue la diarrea, 21% (62), en el grupo de nivolumab e ipilimumab, y las náuseas y anemia con un 37% (104) y un 36% (102), respectivamente, en el grupo de quimioterapia.

## Conclusión

La combinación de nivolumab e ipilimumab está indicada para el tratamiento, en primera línea, de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irreseccable. La posología recomendada para este tratamiento es la de 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas en combinación con una administración de ipilimumab, a dosis de 1 mg/kg por vía intravenosa cada 6 semanas. Los pacientes continúan el tratamiento hasta 24 meses si no tienen progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Su autorización está basada en un estudio (CheckMate 743) que lo comparó frente a la terapia standard para el MPM platino combinado con pemetrexed, mostrando una mediana de SG de 18,1 meses (IC 95%: 16,8-21,4) en el grupo de nivolumab e ipilimumab frente a 14,1 meses (12,4-16,2) del grupo de quimioterapia, con un HR de 0,74 (IC 96,6%: 0,60-0,91;  $p=0,0020$ ). Sin embargo, la combinación de nivolumab e ipilimumab no aumentó la SLP respecto a la quimioterapia (6,8 vs 7,2 meses; HR de 1,00 (IC95%: 0,82-1,21) y un porcentaje de pacientes puede presentar una falta de eficacia dentro de los primeros 6 meses.

En el análisis según el tipo histológico, el beneficio de nivolumab e ipilimumab fue consistente en el subtipo no epitelioide, con una diferencia de medianas de SG de 8 meses y un HR de 0,46 (IC95% 0,31-0,68). Sin embargo, en el subgrupo epitelioide el resultado no mostró consistencia y el beneficio en SG frente a la quimioterapia presenta cierto grado de incertidumbre, con HR 0,86 (IC95% 0,69-1,08) y medianas de 18,7 vs. 16,2 meses, respectivamente. En el análisis según el nivel de expresión de PD-L1, no es posible asumir diferencias entre pacientes con expresión  $\geq 1\%$  y pacientes con expresión  $<1\%$ .

La frecuencia de EA fue similar entre ambos brazos de tratamiento, pero con perfil cualitativo diferente, característicos de cada tratamiento. En el caso de estos EAs inmunomediados, supusieron una suspensión del tratamiento en el 15% de los casos.

Según estos resultados y la evidencia disponible, en el subtipo no epitelioide la combinación nivolumab e ipilimumab es la opción preferente. Y para el subtipo epitelioide, tanto la quimioterapia con platino más pemetrexed como la combinación de nivolumab e ipilimumab serían opciones aceptables, con diferencias en el perfil de toxicidad. En general, la quimioterapia podría ser preferible en determinados pacientes que requieran una respuesta más rápida, teniendo en cuenta también la eficacia asociada de nivolumab+ipilimumab según el subtipo epitelioide o no epitelioide.

Actualmente no es posible asumir diferencias en pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  y pacientes con expresión  $<1\%$ , para guiar el posicionamiento en función de esta expresión. Sin embargo, dado que no se puede descartar que la superioridad de la inmunoterapia frente a la quimioterapia en los tumores de histología sarcomatoide a diferencia de lo que ocurre con los de tipo epitelioide, venga dado en cierta medida por el nivel de expresión de

la proteína PD-L1, mayor en este tipo de histología, sería deseable disponer en el futuro de estudios que analicen con mayor profundidad este aspecto.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Fernando Gutiérrez Nicolás.** Farmacéutico Adjunto. Jefe de la Unidad de Investigación del Complejo Hospitalario de Canarias (CHUC).

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.



## Referencias

1. Mesothelioma Types by Location. Mesothelioma.com. <https://www.mesothelioma.com/mesothelioma/types/>. Consultado marzo 2020.
2. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, Maskell NA, Psallidas I. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2016 Dec;25(142):472-486. doi: 10.1183/16000617.0063-2016. PMID: 27903668.
3. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, et al. The mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br J Cancer* 2004;90:1022-4.
4. SEOM: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumores-toracicos-mesotelioma?showall=1>. Consultado junio 2020
5. Remon J, Nadal E, Dómine M, Ruffinelli J, García Y, Pardo JC, López R, Cilleruelo A, García-Campelo R, Martín P, Juan O, González-Larriba JL, Provencio M, Olmedo E, Ponce S, Cumplido D, Barenys C, Majem M, Massutti B, Rodríguez-Abreu D, Porta R, Sala MA, Martínez-Kareaga M, Lianes P, Reguart N. Malignant pleural mesothelioma: Treatment patterns and outcomes from the Spanish Lung Cancer Group. *Lung Cancer.* 2020 Sep;147:83-90. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.06.034.
6. American Cancer Society. What is malignant mesothelioma? American Cancer Society. <http://www.cancer.org/cancer/malignant-mesothelioma/about/malignant-mesothelioma>. Consultado junio 2020.
7. Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011;43:1022-5.
8. Viscardi G, Di Liello R, Morgillo F. How I treat malignant pleural mesothelioma. *ESMO Open.* 2020 Mar;4(Suppl 2):e000669. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000669. PMID: 32156681; PMCID: PMC7082638.
9. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK, Opitz I, Scherpereel A, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Nov 29;S0923-7534(21)04820-1. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.005. Epub ahead of print. PMID: 34861373.
10. Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the International association for the study of lung cancer international staging Committee and the International mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol* 2011;6:1304-12.
11. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
12. Kooshkaki O, Derakhshani A, Hosseinkhani N, Torabi M, Safaei S, Brunetti O, Racanelli V, Silvestris N, Baradaran B. Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Cancers: From Clinical Practice to Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 22;21(12):4427. doi: 10.3390/ijms21124427. PMID: 32580338; PMCID: PMC7352976.
13. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, Oulkhour Y, Bautista Y, Cornelissen R, Greillier L, Grossi F, Kowalski D, Rodríguez-Cid J, Aanur P, Oukessou A, Baudelet C, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jan 30;397(10272):375-386. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8. Epub 2021 Jan 21. Erratum in: *Lancet.* 2021 Feb 20;397(10275):670. PMID: 33485464.
14. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1 | ESMO [Internet]. [cited 2021]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/Scale-Evaluation-Forms-v1.1>
15. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-249-1>. Consultado junio 2021.
16. Hellmann L, Paz-Ares R, Bernabe Caro B, Zurawski S, Kim E, Carcereny Costa K, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2020-31. DOI: 10.1056/NEJMoa191023.