

## INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

### NIVOLUMAB E IPILIMUMAB EN MESOTELIOMA PLEURAL IRRESECABLE

#### 1. RESUMEN

El mesotelioma pleural es un cáncer poco frecuente con una incidencia de 2,1 casos/100.00 habitantes/año en España (1). Afecta principalmente a hombres a partir de los 60-70 años y se considera una enfermedad laboral. Tiene una clara relación causal con la exposición previa al asbesto. Sin embargo, desde la exposición hasta el desarrollo de la enfermedad, hay un periodo de latencia de 20-40 años. En España se prohibió definitivamente el uso de asbesto en 2001, por lo que se espera todavía un incremento de los casos hasta el año 2030.

En la actualidad no existe ninguna prueba de cribado poblacional que pueda realizarse para su diagnóstico precoz, incluso entre aquellos pacientes que se conoce han tenido exposición laboral al asbesto. De hecho, su diagnóstico es un desafío desde un punto de vista radiológico y/o patológico, ya que puede ser confundido con otras enfermedades, sobre todo el cáncer de pulmón.

Hay tres tipos principales de mesotelioma desde un punto de vista patológico (2):

- **Tipo epitelial:** representa el 50%-70% de los casos y se asocia a mejor pronóstico.
- **Tipo sarcomatoide:** representa del 7% al 20% de los casos y tiene un peor pronóstico.
- **Tipo mixto o bifásico:** se halla en un tercio de los pacientes y tiene un pronóstico intermedio

El mesotelioma es una enfermedad con mal pronóstico. La supervivencia media de la misma, en situación localmente avanzada y/o metastásica, sin tratamiento, es de 6-9 meses.

En la toma de decisión del tratamiento del mesotelioma se requiere de un equipo multidisciplinar que valore y decida, según con la condición física del paciente, la mejor opción de tratamiento de una forma individualizada. Aunque pueden considerarse tres tipos principales de tratamiento: cirugía, radioterapia y quimioterapia, es ésta última la opción más utilizada, ya que la mayoría de casos de mesotelioma se diagnostican en situación localmente avanzada

irresecable y/o metastásica. El tratamiento de elección en esta situación es la quimioterapia basada en un doblete de platino. Un metanálisis demostró una mayor tasa de respuesta y supervivencia frente a la mono-quimioterapia. No existe evidencia de beneficio de la combinación de tres agentes frente al doblete (3).

Dos estudios de fase III han demostrado que el mejor doblete de quimioterapia es la combinación de platino y agentes antifolato (Pemetrexed o Raltitrexed). El estudio EMPHACIS (4) incluyó 456 pacientes que se randomizaron a recibir cisplatino versus cisplatino/pemetrexed, con un incremento en tasa de respuesta (41.3% vs 16.7%,  $p < 0.0001$ ), tiempo a la progresión (5.7 meses vs 3.9 meses,  $p = 0.001$ ) y supervivencia global (12.1 vs 9.3 meses,  $p = 0.02$ ). El estudio de la EORTC (5) demostró un beneficio también en supervivencia global para la combinación de platino/raltitrexed (11.4 meses vs 8.8 meses,  $p = 0.048$ ) frente a cisplatino en monoterapia, sin mejoría en tasa de respuesta (23.6% vs 13.6%,  $p = 0.056$ ) ni tiempo a la progresión (5.3 meses vs 4 meses,  $p = 0.058$ ).

La duración óptima del tratamiento de quimioterapia es de 4-6 ciclos. El estudio de fase II CALGB 30901 (6) no ha demostrado beneficio del tratamiento de mantenimiento con Pemetrexed frente a placebo en supervivencia libre de progresión (3.4 vs 3 meses,  $HR = 0.99$ ,  $p = 0.9733$ ) ni supervivencia global (16.3 vs 11.8 meses,  $HR = 0.86$ ,  $p = 0.6737$ ) en este escenario, a diferencia de lo que ocurre en el adenocarcinoma de pulmón metastásico.

No existe tratamiento aprobado más allá de la primera línea de tratamiento con doblete de platino (7). En los pacientes que obtienen un beneficio del tratamiento superior a los 12 meses, se recomienda repetir el mismo esquema (con una tasa de control de enfermedad del 48%, y una supervivencia libre de progresión y supervivencia global de 3.8-6.4 meses y 10.5-13.4 meses, respectivamente). En los que no, los fármacos más empleados son las combinaciones con gemcitabina/vinorelbina u oxaliplatino, con una tasa de respuesta  $< 30\%$  y un beneficio en supervivencia que no excede los 6 meses.

La resistencia del mesotelioma a la quimioterapia y el pobre pronóstico de esta enfermedad hacen que la necesidad de búsqueda de nuevas opciones de tratamiento sea imperiosa. Sólo la adición de Bevacizumab, anticuerpo monoclonal frente a *VEGF*, a la quimioterapia basada en cisplatino/pemetrexed en el estudio randomizado de fase III francés MAPS, demostró una mejor tasa de control de enfermedad (73.5% versus 43.2%,  $p = 0.01$ ), beneficio en supervivencia libre de progresión ( $HR = 0.61$ ,  $p < 0.0001$ ) y supervivencia global (18.82 meses versus 16.07 meses,  $HR = 0.67$ ,  $p = 0.015$ ), sin efecto detrimental en la calidad de vida (8). A pesar de estos hallazgos, la combinación de quimioterapia con cisplatino/pemetrexed + bevacizumab no tiene aprobación por las autoridades regulatorias.

Otros múltiples agentes antiangiogénicos (Vatalanib, Cediranib, Sunitinib, Axitinib, Imatinib, Nintedanib), tanto en monoterapia como en combinación con

quimioterapia y/o mantenimiento, han sido testados sin beneficio en este contexto (9).

La inmunoterapia, con el desarrollo de los inhibidores del control inmune, han demostrado evidencia preliminar de eficacia y/o seguridad en la población pretratada. La sobre-expresión de *PD-L1* en mesotelioma es elevada y se comporta como un factor de mal pronóstico (supervivencia global de 14.5 meses, en *PD-L1* negativos, versus 5 meses en *PD-L1* positivos,  $p < 0.0001$ ).

Aunque Tremelimumab (anti-CTLA-4) no demostró beneficio en supervivencia global (6) en comparación con placebo en pacientes pretratados con 1 ó 2 líneas (estudio *DETERMINE*: 7.7 meses versus 7.3 meses,  $HR=0.92$ ,  $P=0.408$ ), Pembrolizumab, Nivolumab +/- Ipilimumab y Avelumab (10-15), han demostrado beneficio tras quimioterapia basada en platino, tanto en tasa de respuesta como en supervivencia, con un muy buen perfil de toxicidad secundario.

Fármaco	Línea de tratamiento	N	ORR (%)	DCR (%)	PFS (m)	OS (m)
<b>Pembrolizumab</b> ( <i>KN-028</i> )	2L	25	20	72	5.4	18
<b>Pembrolizumab</b>	2L	35	21	77	6.2	NR
<b>Nivolumab</b> ( <i>NivoMES</i> )	Tras 1L	33	24	50	3.6	NR
<b>Nivolumab</b> ( <i>MERIT</i> )	2 ó 3L	34	29	68	6.1	17.3
<b>Avelumab</b> ( <i>JAVELIN</i> )	Cualquier línea	53	9.4	57	4.3	NR
<b>Nivolumab/Ipilimumab vs Nivolumab</b> ( <i>MAPS-2</i> )	2 ó 3L	125 (62 vs 63)	25.9 18.5	50 44.1	5.6 4	NR 13.6

El papel de estos agentes en el contexto de la primera línea ha sido testado en el estudio CheckMate-743 (16), que compara en primera línea Nivolumab más Ipilimumab versus quimioterapia basada en platino/pemetrexed, con un beneficio en supervivencia global (18.1 versus 14.1 meses,  $HR=0.74$ ) para la inmunoterapia, lo que supone un cambio de paradigma en el tratamiento de esta enfermedad. Este beneficio es más acentuado en pacientes *PD-L1*  $\geq 1\%$  (18 vs 13.3 meses,  $HR=0.69$ ) y subtipo sarcomatoide (18.1 vs 8.8 meses,  $HR=0.46$ ).

En base a estos resultados, la combinación de Nivolumab e Ipilimumab tiene la indicación para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irreseccable.

## 2. TÍTULO

La combinación de Nivolumab e Ipilimumab está indicada para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable.

**3. FECHA DE EVALUACIÓN:** Agosto de 2021.

## 4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO (17)

### 4.1. IPILIMUMAB.

#### 4.1.1. Nombre del medicamento comercial.

YERVOY 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

#### 4.1.2. Composición cualitativa y cuantitativa.

Cada ml de concentrado contiene 5 mg de Ipilimumab.

Un vial de 10 ml contiene 50 mg de Ipilimumab.

Un vial de 40 ml contiene 200 mg de Ipilimumab.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1κ) anti-*CTLA-4* completamente humano, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido: Cada ml de concentrado contiene 0,1 mmol de sodio, lo que corresponde a 2,30 mg de sodio.

#### 4.1.3. Forma farmacéutica.

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Líquido de incoloro a amarillo pálido, de transparente a ligeramente opalescente, que podría contener partículas y tiene un pH de 7,0 y una osmolalidad de 260-300 mOsm/kg.

### 4.2. NIVOLUMAB.

#### 4.2.1. Nombre del medicamento comercial.

OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

#### 4.2.2. Composición cualitativa y cuantitativa.

Cada ml de concentrado contiene 10 mg de Nivolumab.

Un vial de 4 ml contiene 40 mg de Nivolumab.

Un vial de 10 ml contiene 100 mg de Nivolumab.

Un vial de 24 ml contiene 240 mg de Nivolumab.

Nivolumab se produce en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido: Cada ml de este concentrado contiene 0,1 mmol (ó 2,5 mg) de sodio.

#### **4.2.3. Forma farmacéutica.**

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Líquido, de incoloro a amarillo pálido, de transparente a opalescente que puede contener algunas (pocas) partículas. La solución tiene un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 340 mOsm/kg.

#### **4.3. Indicaciones terapéuticas de Nivolumab + Ipilimumab aprobadas en España.**

- Melanoma: Nivolumab en combinación con Ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.
- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM): Nivolumab 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*.
- Carcinoma de células renales (CCR): Nivolumab 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.

#### **4.4. Posología y forma de administración en mesotelioma pleural maligno.**

La dosis recomendada de Ipilimumab es de 1 mg/Kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas en combinación con Nivolumab a la dosis de 360 mg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes continúan el tratamiento hasta 24 meses si no tienen progresión de la enfermedad.

No se recomienda ni escalada ni reducción de la dosis. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

## 5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

### 5.1. Escala ESMO (v1.1) de valoración de beneficio clínico.

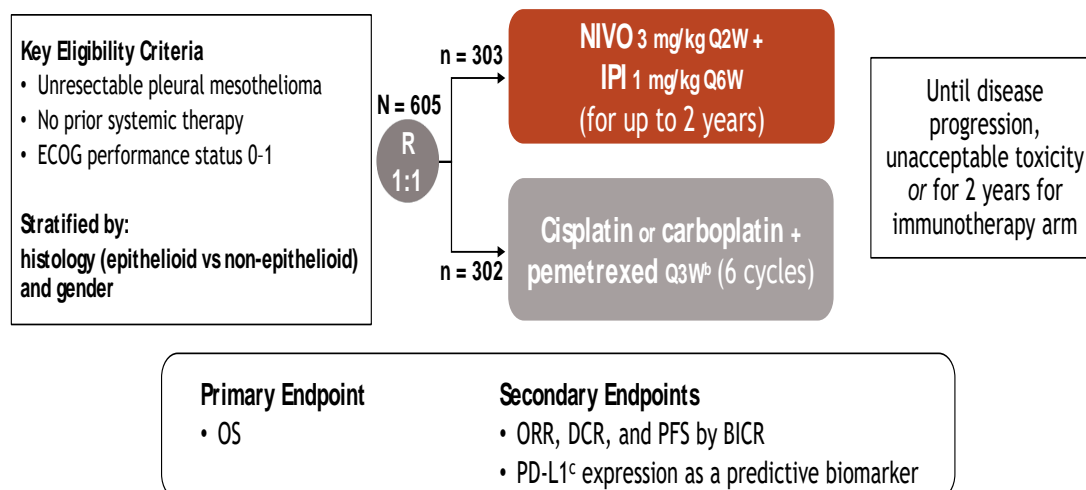
La nueva indicación de la combinación de Nivolumab e Ipilimumab se refiere al tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable.

El 06 de febrero de 2021, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una opinión positiva en la que recomendaba esta nueva estrategia de tratamiento.

En la escala de beneficio clínico de ESMO los resultados del estudio CheckMate- 743 obtienen una puntuación de 3 (18).

### 5.2. Valoración del estudio CheckMate-743.

El estudio CheckMate-743 es un ensayo clínico de fase 3 randomizado, abierto y multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de Nivolumab más Ipilimumab en comparación con quimioterapia basada en platino y Pemetrexed en la primera línea de tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno irresecable (19).



**Figura 1: Diseño del estudio CheckMate 743**

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento según:

- Brazo control: Quimioterapia basada en Cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) ó Carboplatino (AUC 5) en combinación con Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) en infusión intravenosa cada 3 semanas por un máximo de 6 ciclos.

- Brazo experimental: Nivolumab 3 mg/Kg en infusión intravenosa cada 2 semanas asociado a Ipilimumab 1 mg/Kg en infusión intravenosa cada 6 semanas hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad y/o completar 24 meses de tratamiento.

Los 605 pacientes aleatorizados fueron estratificados en base al subtipo histológico de mesotelioma (epitelioide versus no epitelioides) y género. En el diseño del estudio no hubo la posibilidad de cross-over. Todos los pacientes incluidos tenían confirmación histológica de mesotelioma pleural irresecable, ECOG 0-1 y no habían recibido tratamiento previo (quimioterapia y/o inmunoterapia), permitiendo radioterapia paliativa al menos 2 ó más semanas previas al inicio del estudio. A los criterios de exclusión propios de los estudios de inmunoterapia, se incluyó la presencia de metástasis cerebrales, al menos que éstas fueran asintomáticas o hubieran sido tratadas con cirugía y/o radioterapia en los 3 meses previos a la inclusión del estudio.

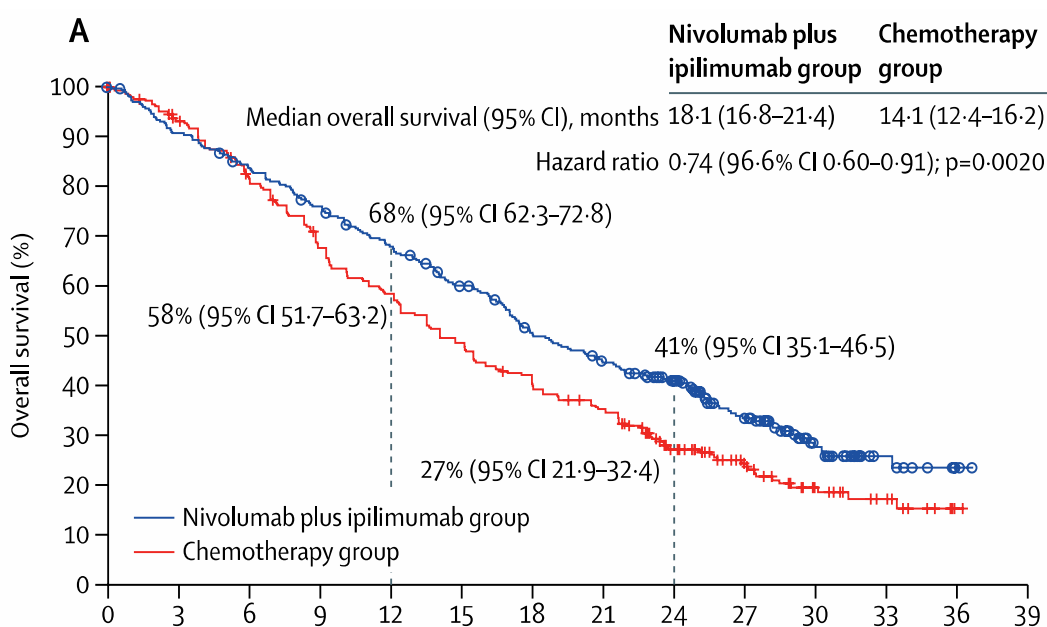
	<b>Nivolumab plus ipilimumab group (n=303)</b>	<b>Chemotherapy group (n=302)</b>
<b>Age, years</b>	69 (65–75)	69 (62–75)
<65	71 (23%)	96 (32%)
≥65 to <75	154 (51%)	127 (42%)
≥75	78 (26%)	79 (26%)
<b>Sex</b>		
Male	234 (77%)	233 (77%)
Female	69 (23%)	69 (23%)
<b>Region</b>		
North America	32 (11%)	27 (9%)
Europe	177 (58%)	175 (58%)
Asia	26 (9%)	39 (13%)
Rest of the world*	68 (22%)	61 (20%)
<b>Eastern Cooperative Oncology Group performance status†</b>		
0	114 (38%)	128 (42%)
1	189 (62%)	173 (57%)
<b>Smoking status</b>		
Current or former	173 (57%)	171 (57%)
Never	127 (42%)	122 (40%)
Unknown	3 (1%)	9 (3%)
<b>Histology</b>		
Epithelioid	229 (76%)	227 (75%)
Non-epithelioid	74 (24%)	75 (25%)
Sarcomatoid	35 (12%)	36 (12%)
Mixed or other	39 (13%)	39 (13%)
<b>Stage</b>		
1	12 (4%)	20 (7%)
2	23 (8%)	22 (7%)
3	103 (34%)	106 (35%)
4	160 (53%)	149 (49%)
Not reported	5 (2%)	5 (2%)
<b>Previous cancer therapy</b>		
Radiotherapy‡	29 (10%)	28 (9%)
Systemic therapy§	1 (<1%)	0
<b>PD-L1 status</b>		
Quantifiable	289 (95%)	297 (98%)
<1%¶	57/289 (20%)	78/297 (26%)
≥1%¶	232/289 (80%)	219/297 (74%)

**Tabla 1: Características de los pacientes incluidos en el estudio CheckMate-743.**

El objetivo primario del estudio CheckMate-743 fue la supervivencia global (SG). Para ello se planeó incluir en el estudio aproximadamente 600 pacientes y analizar los resultados en base a 473 eventos muerte con la intención de confirmar una superioridad del brazo experimental con una HR=0.72 y un poder estadístico del 90%. Se consideró un análisis intermedio en el momento del registro de 419 eventos para confirmar dicha superioridad compensada con un error tipo alfa  $p < 0,0345$ .

Como objetivos secundarios se incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta y duración de la misma. Finalmente, se analizaron como objetivos exploratorios la seguridad y tolerabilidad de la combinación de inmunoterapia, el perfil farmacocinético, la calidad de vida y el análisis de eficacia según la expresión de *PD-L1*.

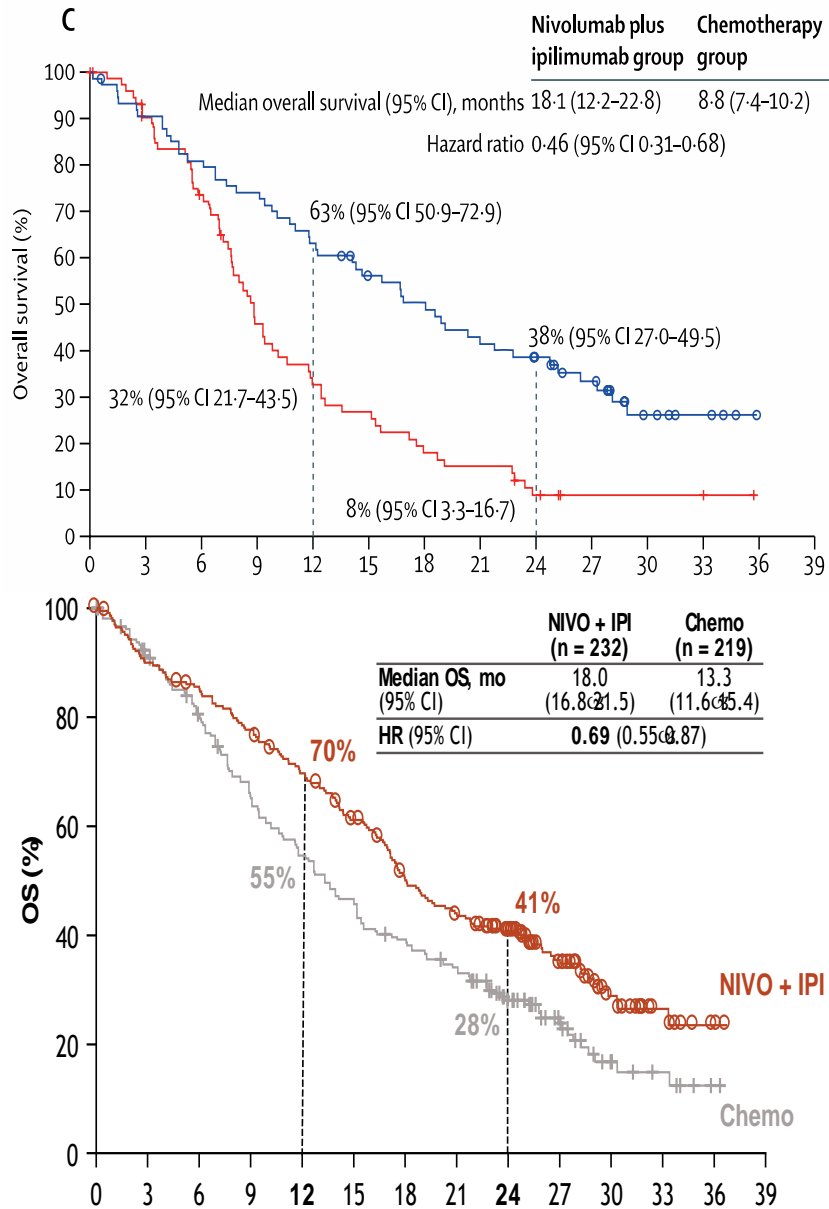
Con una mediana de seguimiento de 29 meses, Nivolumab en combinación con Ipilimumab demostró una reducción estadísticamente significativa del 26% en el riesgo de muerte en comparación con la quimioterapia (HR: 0.74;  $p=0.0020$ ). La mediana de SG fue de 18.1 meses para Nivolumab más Ipilimumab frente a 14.1 meses para la quimioterapia basada en platino y Pemetrexed. Las curvas de Kaplan-Meier de SG muestran una diferencia en SG a los 2 años del 41% frente al 27%.



**Figura 2: Beneficio en SG de Nivolumab más Ipilimumab frente a quimioterapia.**

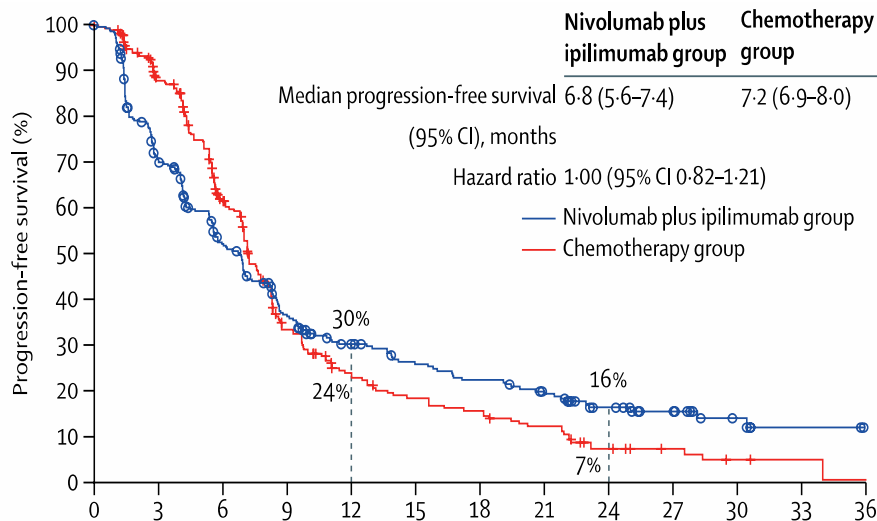


Se observó beneficio de la combinación de la inmunoterapia en todos los subgrupos de pacientes, independientemente del género y subtipo histológico (factores de estratificación), edad, ECOG, estadio y expresión de *PD-L1*. Resulta de especial interés la mayor diferencia en mediana de SG en el subgrupo de pacientes con mesotelioma no epitelioide (25% de pacientes incluidos: 18.1 versus 8.8 meses, HR=0.46) y tumores con expresión positiva de *PD-L1* (80% de pacientes incluidos: 18 versus 13.3 meses, HR=0.69).



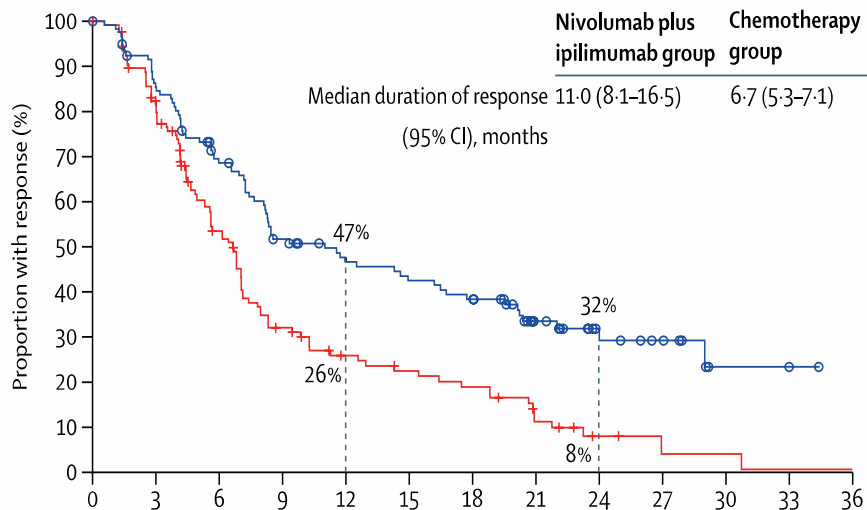
**Figura 3 y 4: Beneficio en SG de Nivolumab más Ipilimumab en mesotelioma pleural de estirpe no epitelioide y con expresión positiva de *PD-L1*.**

La mediana de SLP fue similar entre ambos grupos de tratamiento: 6.8 meses para Nivolumab más Ipilimumab frente a 7.2 meses para quimioterapia (HR=1). Sin embargo, la tasa de SLP a los 2 años fue considerablemente mayor para el brazo experimental (16% vs 7%).



**Figura 5: Curva de SLP del estudio CheckMate 743.**

La tasa de respuesta de los pacientes tratados con Nivolumab más Ipilimumab fue del 40% frente al 43% de los pacientes tratados con quimioterapia, con una diferencia de tasa de control de enfermedad del 77% frente al 85%, respectivamente. Tampoco se observaron diferencias en el tiempo de respuesta de los pacientes a ambas estrategias de tratamiento (2.7 versus 2.5 meses). Sin embargo, la duración de respuesta resultó considerablemente mayor con Nivolumab más Ipilimumab (duración mediana de 11 frente a 6.7 meses, manteniendo la misma a los 2 años de tratamiento el 32% de los pacientes tratados con inmunoterapia frente al 8% de los pacientes con quimioterapia).



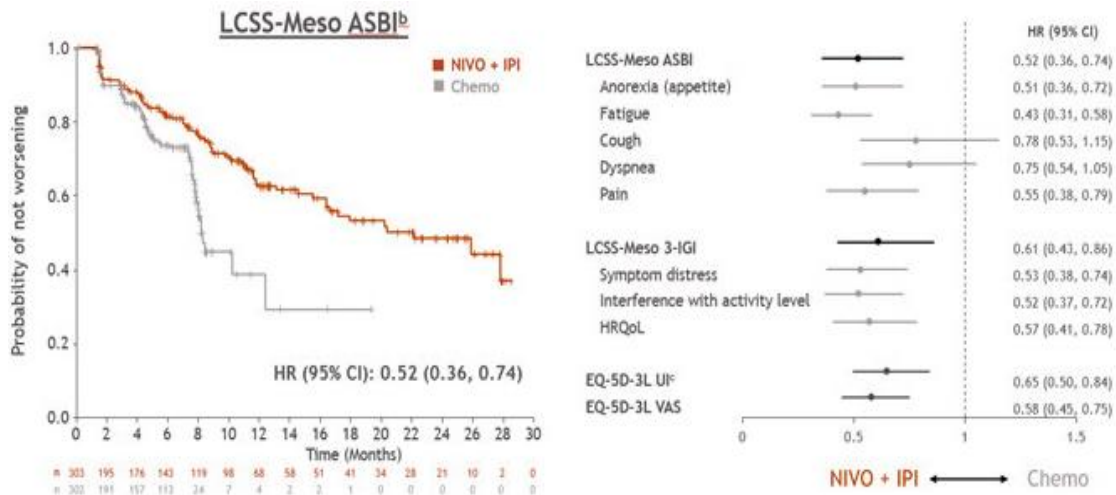
**Figura 6: Diferencias en la duración de respuesta entre Nivolumab más Ipilimumab y quimioterapia.**

La tasa de toxicidad severa (> grado 3) fue muy similar entre ambos brazos de tratamiento (30% vs 32%), así como la proporción de los mismos que condujo a una discontinuación permanente del tratamiento (15% vs 7%). Los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes tratados con la doble inmunoterapia fueron los cutáneos (sobre todo, rash y prurito-36%) y los gastrointestinales (diarrea, náusea y vómitos-22%).

	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%)

**Tabla 2: Toxicidad más relevante del estudio CheckMat-743.**

De acuerdo al análisis de calidad de vida, con un cumplimiento del 80% en ambos brazos de tratamiento, la combinación inmunoterapia demostró igualmente una mejoría significativa en el tiempo de deterioro sintomático de los pacientes y su valoración global de calidad de vida (20).



No existen metanálisis ni revisiones sistemáticas donde se incluya la inmunoterapia en comparación con la quimioterapia basada en platino. En el contexto de la quimioterapia, el doblete con platino es superior a la mono-quimioterapia en tasa de respuesta y supervivencia. No existe evidencia de beneficio de la combinación de tres agentes frente al doblete. El esquema de tratamiento más recomendado ha sido la combinación de platino/Pemetrexed, con una mediana de SG en torno a 12.9-13.3 meses (20). La diferencia entre Cisplatino versus Carboplatino no ha sido testada en ningún ensayo clínico randomizado. El uso compasivo de la combinación en 1704 pacientes demostró indirectamente que la combinación de Carboplatino/Pemetrexed es similar en eficacia (supervivencia al año del 63.1% versus 64%) y tasa de respuesta (21.7% versus 26.3%) a Cisplatino/Pemetrexed (21).

### 5.3. Biomarcadores.

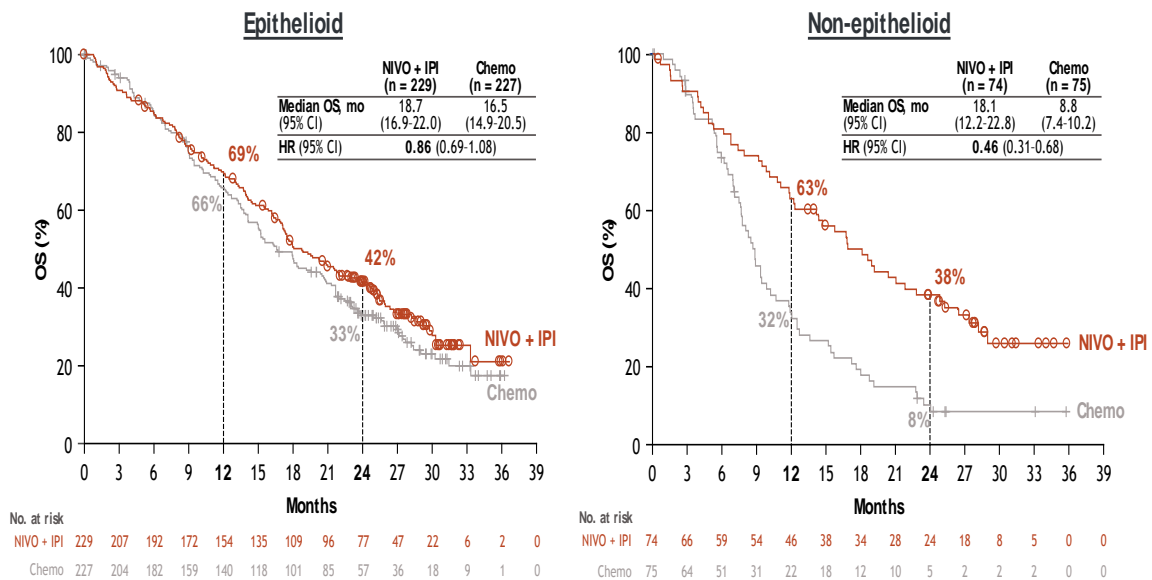
Los factores asociados a un peor pronóstico en el mesotelioma pleural son: subtipo histológico no epitelioide, sobre-expresión de *PD-L1*, mal PS-ECOG del paciente, estadio avanzado, anemia, leucocitosis y trombocitosis.

Desde un punto de vista patológico, e independiente del estadio de la enfermedad, se han propuesto dos sistemas de estratificación de riesgo con valor pronóstico:

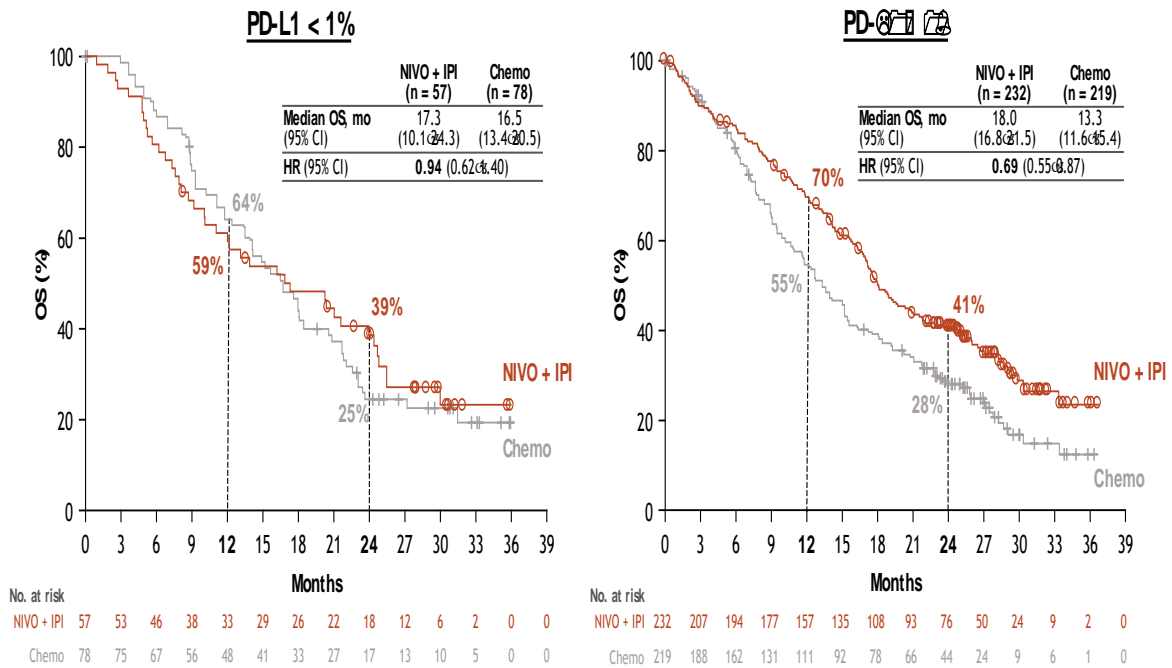
- Un sistema basado en cuatro factores: subtipo histológico, necrosis, nº de mitosis y *Ki-67*, modelo que genera un score de 0-8 puntos que se correlaciona con supervivencia (Grupo 1=score 0=26.6 meses, Grupo 2=score 1-3=13.2 meses, y Grupo 3=score 4-8=5.7 meses).

- Un sistema específico para el mesotelioma epitelioide que analiza siete factores nucleares (atipia, ratio núcleo/citoplasma, prominencia de nucléolo, nº de mitosis, patrón de cromatina, inclusiones intranucleares y mitosis atípicas) y genera un score basado en el grado nuclear con correlación pronóstica también (Grado 1=28 meses, Grado 2=14 meses, Grado 3=5 meses).

En el estudio CheckMate-743, los pacientes fueron estratificados en base al subtipo histológico (epitelioide versus no epitelioide), demostrando el beneficio de la doble inmunoterapia frente a la quimioterapia en los dos grupos (mediana de SG de 18.7 meses versus 18.1 meses y tasa de SG a los 2 años del 42% versus 38%, respectivamente). Sin embargo, si se comparan los dos subgrupos histológicos tratados con quimioterapia, se observó una mayor diferencia para el subtipo epitelioide (mediana de SG de 16.5 meses versus 8.8 meses y tasa de SG a los 2 años del 33% versus 8%, respectivamente).



Se observó un resultado similar en base a la expresión de *PD-L1*. Si bien el beneficio en SG de Nivolumab + Ipilimumab frente a quimioterapia fue mayor en pacientes con tumores con expresión positiva  $\geq 1\%$  (HR=0.69) que en pacientes negativos (HR=0.94), la SG con Nivolumab más Ipilimumab fue similar entre los pacientes *PD-L1* positivos (mediana de 18 meses y tasa de SG a los 2 años del 41%) y negativos (mediana de 17.3 meses y tasa de SG a los 2 años del 39%). Sin embargo, la SG en el brazo de quimioterapia fue de 13.3 meses para los pacientes *PD-L1* positivos y 16.5 meses para los negativos.



#### 5.4. Posicionamiento según agencias regulatorias y guías internacionales.

En base a los resultados del estudio CheckMate-743, Nivolumab más Ipilimumab está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable, independientemente del subtipo histológico y la expresión de *PD-L1*.

El 02 de octubre de 2020, la Administración norteamericana de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó la combinación de Nivolumab (OPDIVO, Bristol-Myers Squibb Co.) más ipilimumab (YERVOY, Bristol-Myers Squibb Co.) como primera línea de tratamiento para pacientes adultos con mesotelioma pleural irresecable.

El 06 de febrero de 2021, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una opinión positiva en la que recomendaba esta nueva estrategia de tratamiento bajo la misma indicación.

En la actualidad, la inmunoterapia de combinación no está incluida en las guías de tratamiento de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (22) y de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO-NCCN) (23). Recientemente, la actualización de la guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) tampoco incluye esta recomendación, manteniendo la quimioterapia basada en doblete de platino y Pemetrexed como primera opción de tratamiento sistémico en los tres casos con categoría IA (24).

## **5.5. Valoración de coste-oportunidad.**

La indicación de Nivolumab + Ipilimumab se sustenta en los resultados del ensayo clínico CheckMate-743, ofreciendo la opción de tratamiento de inmunoterapia de combinación como estrategia de primera línea a todos los pacientes con diagnóstico de mesotelioma pleural irresecable. Esta indicación ofrece un aumento de SG frente a la quimioterapia basada en platino/Pemetrexed y permitiría la posibilidad de recibir la quimioterapia basada en este esquema como segunda línea de tratamiento, en una enfermedad donde no hay terapia aprobada en este contexto.

La combinación de Nivolumab más Ipilimumab ha demostrado beneficio en SG en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo el subtipo histológico y el nivel de expresión de *PD-L1*, a diferencia de la quimioterapia. Sólo no se consideraría como terapia de elección en los pacientes con contraindicación absoluta para recibir inmunoterapia.

No existen datos disponibles de coste-eficacia, comparando este esquema de tratamiento con el doblete de quimioterapia basada en platino ni frente a la monoterapia.

El estudio CheckMate-743 ha demostrado una tasa de toxicidad comparable entre la inmunoterapia de combinación frente a la quimioterapia, con un perfil de seguridad manejable sin nuevos eventos adversos a los previamente descritos (Tabla 2). Además, Nivolumab más Ipilimumab ha demostrado una mejoría significativa en el tiempo de deterioro sintomático de los pacientes y su valoración global de calidad de vida.

## **5.6. Valoración desde una perspectiva social.**

Nivolumab más Ipilimumab representa la primera indicación de inmunoterapia en el tratamiento del mesotelioma pleural irresecable. Su impacto en SG, incluyendo a los subgrupos de mal pronóstico, sin perjuicio en toxicidad y mejoría en calidad de vida, lo posicionan como la terapia de elección en todos los pacientes sin contraindicación para recibir inmunoterapia.

Además, la duración del tratamiento está limitada a 2 años en caso de buena tolerancia y/o respuesta al tratamiento, con la opción de recibir la quimioterapia basada en platino/Pemetrexed a la progresión, como mejor estrategia de segunda línea disponible.

Se estima que la incidencia de mesotelioma en España es de 2 casos por cada 100000 habitantes, por lo que estima que en 2020 se diagnosticaron en España un total de 940 casos de mesotelioma pleural irresecable. De éstos, un 15% aproximado no cumplirá criterios para su administración, ya sea por deterioro del estado general (ECOG  $\geq$  2) y/o contraindicación para la inmunoterapia (enfermedad cerebral activa, enfermedad autoinmune no

controlada, alteraciones analíticas en hemograma, perfil hepático y/o renal, infección VIH, neumonitis sintomática y/o tratamiento inmunosupresor). Teniendo en cuenta estas consideraciones, la cifra aproximada de pacientes candidatos a recibir esta estrategia de tratamiento en un año podría ser de unos 799 pacientes.

### **5.7. Información necesaria.**

El estudio CheckMate-743 representa la primera demostración de utilidad de la inmunoterapia en el mesotelioma pleural irresecable, donde la única terapia aprobada previamente era la quimioterapia, esencialmente basada en el doblete de platino/Pemetrexed.

Si bien este estudio demuestra el beneficio de esta estrategia de tratamiento para todos los pacientes, con la oportunidad de recibir la quimioterapia a la progresión, se necesitan biomarcadores de selección de pacientes de máxima eficacia con esta estrategia de tratamiento. Asimismo, un seguimiento más prolongado del estudio aportará más datos de la seguridad de la inmunoterapia de combinación a largo plazo, sobre todo en relación con los efectos adversos inmuno-relacionados.

Nuevas estrategias de tratamiento, combinando las dos opciones de tratamiento aprobadas en la actualidad, la inmunoterapia + quimioterapia, están en marcha para seguir mejorando la supervivencia de nuestros pacientes en este escenario, en correlación con lo ya demostrado en CPNM. Sería interesante plantear un estudio comparativo de la combinación de quimio-inmunoterapia frente a la estrategia de secuenciación, dado el potencial papel sensibilizador de la inmunoterapia a la quimioterapia posterior.

Estudios observacionales de RWD nos ayudarían a corroborar los datos de eficacia y seguridad del estudio CheckMate-743 en pacientes no seleccionados de la práctica clínica diaria.

## **6. CONCLUSIONES**

En el estudio CheckMate-743, la combinación de Nivolumab más Ipilimumab hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad y/o máximo de 24 meses de tratamiento, ha demostrado una reducción estadísticamente significativa del 26% en el riesgo de muerte frente al estándar de 4-6 ciclos de quimioterapia basada en platino/Pemetrexed (18.1 versus 14.1 meses, HR: 0,74; p=0.0020). La tasa de SG a los 2 años fue del 41% frente al 27%, respectivamente.

Se observó beneficio de la combinación de inmunoterapia en todos los subgrupos de pacientes, independientemente del género y subtipo histológico (factores de estratificación), edad, ECOG, estadio y expresión de *PD-L1*. Resulta de especial interés la mayor diferencia en mediana de SG en el



subgrupo de pacientes con mesotelioma no epitelioide (18.1 versus 8.8 meses, HR=0.46) y tumores con expresión positiva de *PD-L1* (18 versus 13.3 meses, HR=0.69), población de particular mal pronóstico.

Aunque no se demostró una diferencia en la SLP (6.8 versus 7.2 meses, HR=1) ni tasa de respuesta (40% versus 43%), la duración de respuesta fue también favorable a la combinación de Nivolumab más Ipilimumab frente a quimioterapia (11 versus 6.7 meses). La tasa de toxicidad severa (> grado 3) fue similar entre ambos brazos de tratamiento (30% vs 32%), con una mejoría significativa en el tiempo de deterioro sintomático de los pacientes y su valoración global de calidad de vida a favor de la inmunoterapia.

El pronóstico sombrío de la enfermedad, la ausencia de opciones de tratamiento más allá de la primera línea de quimioterapia basada en platino y los resultados mencionados de beneficio en SG, justifican la nueva indicación del tratamiento de Nivolumab más Ipilimumab como primera línea en los pacientes con mesotelioma pleural irresecable, así como su incorporación urgente en las guías nacionales y/o internacionales de tratamiento más consultadas (ESMO, NCCN y/o SEOM).

## 7. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de Nivolumab 360 mg cada 3 semanas más Ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad y/o duración máxima de tratamiento de 24 meses, en primera línea del mesotelioma pleural irresecable, independientemente del subtipo histológico y/o expresión de *PD-L1*.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Remón J, Lianes P, Martínez S, et al. Malignant mesothelioma: New insights into a rare disease. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39: 584-591.
2. Elliott D, Jones KD. Diagnosis of mesothelioma. *Surg Pathol Clin* 2020; 13(1): 73-89.
3. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38: 111–21.
4. 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.

5. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881–9.
6. Dudek AZ, Wang X, Gu L, et al. Randomized Study of Maintenance Pemetrexed Versus Observation for Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: CALGB 30901. *Clin Lung Cancer* 2020; 21(6): 553-561.
7. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L, et al. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 24–32.
8. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1405-14.
9. Jahan T, Gu L, Kratzke R, et al. Vatalanib in malignant mesothelioma: a phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30107). *Lung Cancer* 2012; 76: 393–6.
10. Maio M, Scherpereel A, Calabro L, et al. Tremelimumab as second-line or third line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1261-73.
11. Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 623–30.
12. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2017; 35 (suppl 18): 8507 (abstr).
13. Quispel-Janssen J, Zago J, Schouten R, et al. A Phase 2 study of nivolumab in malignant pleural mesothelioma (NivoMes): with translational research (TR) biopies. *J Thorac Oncol* 2016; 12: S292.  
Okada M, Kijima T, Aoe K, et al. Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT). *Clin Cancer Res* 2019; 25(18): 5485-92.
14. Hassan R, Thomas A, Patel M, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced unresectable mesothelioma from the JAVELIN solid tumor phase 1b trial: Safety, clinical activity, and PD-L1 expression. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2016; abstr 8503.
15. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line Nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 375-386.
16. <http://www.ema.europa.eu>
17. <http://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-249-1>
18. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in unresectable malignant pleural

- mesothelioma (CheckMate 743). IASLC 2020 Presidential Symposium
19. Scherpereel A, Antonia S, Bautista Y, *et al.* First-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma (MPM): Patient-reported outcomes (PROs) from CheckMate 743. ESMO Immuno-Oncology Virtual Congress 2020 (LBA1).
  20. Friedberg JS, Culligan M. Malignant pleural mesothelioma: survival metanalysis from 15 years of a standard systemic therapy. ASCO 2019.
  21. Santoro A, O'Brien M, Stahel R, *et al.* Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3(7): 756-63.
  22. P. Baas, D. Fennell, Kerr KM, *et al.* Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(5): 31-39.
  23. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, *et al.* NCCN Guidelines Insights Malignant Pleural Mesothelioma version 3.2016. *J Natl Compr Cancer Netw* 2016; 14(7): 825-836.
  24. Nadal E, Bosch-Barrera J, Cedrés S, *et al.* SEOM clinical guidelines for the treatment of malignant pleural mesothelioma (2020). *Clin Transl Oncol* 2021; 23: 980-987.

## 9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales, como consultor y recibido soporte de viaje y estancia para la asistencia de reuniones científicas por parte de Roche, Merck Serono, Pfizer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BristolMyers Squibb, MSD Oncology, Takeda y Eli Lilly.