

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) y quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico sin mutaciones EGFR ni ALK en primera línea

IPT, 61/2021.VI

Fecha de publicación: 10 de enero de 2022¹

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente en los países desarrollados, siendo la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). En 2018, el CP ha seguido siendo la principal causa de muerte por tumor con 22.153 fallecimientos (17.194 hombres y 4.959 mujeres) (2), con un aumento del 0,2% respecto a 2017. En España, el CP es el cuarto tipo de cáncer más frecuente situándose por detrás del cáncer colorrectal, de próstata y de mama, con 29.638 casos estimados para 2020 (21.847 en hombres y 7.791 en mujeres), siendo el tercero más frecuente en hombres y el cuarto en mujeres (2). La edad media de aparición del CP oscila entre los 55 y los 75 años (3).

El tabaco sigue siendo la principal causa de CP en la mayoría de los pacientes (71%) (4, 5). Se han descrito otros factores de riesgo de CP, como la exposición a amianto, arsénico, radón e hidrocarburos aromáticos policíclicos no relacionados con el tabaco (3). Si bien, se ha observado un aumento en la proporción de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en personas que nunca han fumado, especialmente en países asiáticos (6), lo que ha dado lugar a que el CP no asociado al tabaquismo se considere una entidad distinta, con características tumorales moleculares y genéticas específicas (7).

El diagnóstico del CP incluye un estudio morfológico, histológico y molecular, con implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento (3, 8-11).

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), y no pueden someterse a cirugía, único tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, con medianas de supervivencia de 9-10 meses en la enfermedad metastásica, y supervivencia a los 5 años del 1% (12).

En función de su histología, los tumores pulmonares se clasifican en carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), que representan aproximadamente un 15-20% de los CP, y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-85% (9). En el CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (12, 13).

Los objetivos del abordaje del CPNM son: el incremento de la SG, el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida (12).

En la elección del tratamiento del CPNM metastásico se deben tener en cuenta aspectos como la histología del tumor, las alteraciones moleculares para las que existe terapia dirigida (mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), translocaciones del gen que codifica la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), translocación EML4-ALK, ROS1, BRAF, RET, MET o NTRK), edad del paciente, estado funcional, así como otras comorbilidades y las preferencias del paciente (3, 12). En los pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados, al ser frecuente que se vean afectados emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.) (14).

Las terapias de elección en pacientes con CPNM avanzado o metastásico escamoso y no escamoso, sin comorbilidades importantes, que no presentan mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK, y mantienen un buen estado funcional (ECOG 0-1) han consistido en dobles de platino, cisplatino o carboplatino, en combinación con gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel o docetaxel en el CPNM escamoso o con otros agentes como pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel con o sin bevacizumab en el CPNM no escamoso (3, 15-18).

En los últimos años se han producido cambios significativos en el tratamiento del CPNM, tanto por la autorización de terapias selectivas y dirigidas contra dianas que se encuentran en las células tumorales como son los inhibidores de EGFR o de la ALK, como por las terapias que logran activar al sistema inmune frente al tumor, como son las terapias que bloquean los puntos de control inmunitario.

En los pacientes con CPNM metastásico sin mutaciones EGFR o ALK la elección del tratamiento depende del grado de expresión de PD-L1, de la histología del tumor y del estado funcional de los pacientes. Actualmente en aquellos pacientes con PD-L1 elevado ($\geq 50\%$) independientemente de la histología (escamoso o no escamoso) y buen estado funcional el tratamiento de elección es pembrolizumab en monoterapia. En pacientes con PD-L1 $< 50\%$ o desconocido de histología no escamosa, se dispone de esquemas que combinan un agente inmunoterápico (pembrolizumab o atezolizumab) con quimioterapia basada en platino, los cuales se consideran preferentes a la quimioterapia; en cambio en la histología escamosa, la combinación de inmunoterapia con quimioterapia por el momento no se encuentra financiada, por lo que el tratamiento más utilizado en nuestro medio sigue siendo la quimioterapia con dobles de platino.

NIVOLUMAB (OPDIVO®) + IPILIMUMAB (YERVOY®) + QUIMIOTERAPIA

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino (nivo+ipi+QT) ha sido aprobado 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. La combinación de nivolumab e ipilimumab también está autorizada en melanoma, carcinoma de células renales y en mesotelioma pleural maligno irreseccable (19, 20).

La dosis recomendada en esta indicación es 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, y quimioterapia basada

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 27 de mayo de 2021.

en platino administrada cada 3 semanas. Después de completar 2 ciclos de quimioterapia, el tratamiento continúa con 360 mg de nivolumab administrado por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab cada 6 semanas, en aquellos pacientes que no han progresado a los dos primeros ciclos de inducción asociado con quimioterapia.

El tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab, se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad. Se recomienda continuar el tratamiento con nivolumab en combinación con ipilimumab en los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que dicha progresión se confirme. No se recomienda ni el aumento ni reducción de la dosis de nivolumab y tampoco de ipilimumab. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de alguna dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Cuando se administra nivolumab en combinación con ipilimumab, si se interrumpe la administración de uno de ellos, el otro también se debe interrumpir. Si se decide continuar el tratamiento después de haberse interrumpido, tanto el tratamiento de combinación como la monoterapia con nivolumab (si se suspende ipilimumab por toxicidad), deben continuarse según la evaluación individual de cada paciente.

Cuando se administra nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia, nivolumab se debe administrar en primer lugar seguido de ipilimumab y después la quimioterapia, en el mismo día, utilizando bolsas de perfusión y filtros distintos para cada perfusión.

Nivolumab se presenta como concentrado para solución para perfusión (10 mg/ml), en viales de 4 ml y 10 ml.

Ipilimumab se presenta como concentrado para solución para perfusión (5 mg/ml), en viales de 10 ml y 40 ml.

Farmacología

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, podría ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2. En modelos singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor (19).

El antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador clave de la actividad de los linfocitos T. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4, que 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 contra las células tumorales. El bloqueo CTLA-4 puede reducir también las células-T con función reguladora que podrían contribuir a la respuesta inmune anti tumoral. Ipilimumab podría selectivamente disminuir las células-T reguladoras en la zona tumoral, permitiendo un aumento de la tasa intratumoral de células-T efectoras/células-T reguladoras que conducirían, por tanto, a la muerte de las células tumorales (20).

Eficacia (19-22)

Los datos clínicos de eficacia de nivo+ipi+QT para el tratamiento del CPNM metastásico en adultos en primera línea, provienen de un ensayo clínico fase 2 (CheckMate-568, parte 2, de búsqueda de dosis), del ensayo clínico pivotal de fase 3 CA2099LA (CheckMate 9LA). También se llevó a cabo un ensayo clínico de soporte de fase 3 (CheckMate-227), pero no se ha incluido en el IPT porque la compañía retiró la solicitud a la Agencia Europea de Medicamentos y no fue evaluado para la autorización del medicamento.

Ensayo clínico pivotal CA2099LA (CheckMate 9LA) de fase 3 de nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino (nivo+ipi+QT) vs. 4 ciclos de quimioterapia basada en platino (QT)

Se trata de un estudio aleatorizado (1:1) de fase 3, abierto, de grupos paralelos, multicéntrico, que compara la eficacia de nivo+ipi+QT frente a la QT como tratamiento de primera línea del CPNM estadio IV.

Los pacientes se estratificaron según la histología del tumor (escamoso frente a no escamoso), sexo (masculino frente a femenino) y nivel de PD-L1 (<1% o no cuantificable frente a $\geq 1\%$).

Se incluyeron en el estudio pacientes (> 18 años) con CPNM histológicamente confirmado escamoso o no escamoso, en estadio IV o recidivante según el sistema de estadificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (American Joint Committee on Cancer [7ª AJCC]), con estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1 y con una esperanza de vida de al menos 3 meses, que no habían recibido tratamiento anticanceroso sistémico previo para la enfermedad metastásica o avanzada (incluyendo inhibidores del EGFR y de ALK). Los pacientes se incluyeron con independencia de su expresión de PD-L1 en el tumor, si bien se debía determinar en tejido tumoral la expresión del PD-L1 por inmunohistoquímica (IHQ) por un laboratorio central previo a la aleatorización. Los pacientes con mutaciones sensibilizantes EGFR o translocaciones ALK, metástasis cerebrales activas (no tratadas), meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa o condiciones médicas que requerían inmunosupresión sistémica fueron excluidos del ensayo. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas fueron elegibles si neurológicamente habían vuelto al nivel basal como mínimo 2 semanas antes de la aleatorización, ya sea sin corticosteroides o con una dosis equivalente estable o decreciente de ≤ 10 mg diarios de prednisona.

En el brazo experimental (nivo+ipi+QT) se administró nivolumab 360 mg por vía intravenosa (IV) durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg IV durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia doble con platino cada 3 semanas basada en la histología del tumor. Después de completar 2 ciclos de quimioterapia, el tratamiento con nivolumab e ipilimumab podría continuar hasta por 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad, o continuar hasta progresión de la enfermedad (según criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos RECIST 1.1). El tratamiento podía continuar más allá de la progresión si el investigador consideraba que había beneficio clínico, hasta toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. No se permitió la escalada o reducción de dosis. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento de combinación debido a algún acontecimiento adverso atribuido a ipilimumab se les permitió continuar el tratamiento con nivolumab en monoterapia, sin embargo, si se suspendía nivolumab, ipilimumab no podía administrarse solo como monoterapia.

Los pacientes del brazo control recibieron 4 ciclos de quimioterapia basada en platino administrada cada 3 semanas, el día 1 de cada ciclo. El tratamiento del brazo control fue seleccionado por el investigador previo a la aleatorización, en función de la histología del tumor, como se indica a continuación:

- CPNM de histología escamosa: área bajo la curva de concentración-tiempo de carboplatino (AUC) 6 + paclitaxel 200 mg/m² (o 175 mg/m² según la práctica institucional local).

- CPNM de histología no escamosa: carboplatino AUC 5 o 6 + pemetrexed 500 mg/m² o cisplatino 75 mg/m²+ pemetrexed 500 mg/m². Previo a la aleatorización el investigador debía seleccionar que pacientes eran candidatos a cisplatino o carboplatino. Después de 4 ciclos, los pacientes con histología no escamosa podían recibir opcionalmente, tratamiento de mantenimiento con pemetrexed 500 mg/m² cada 3 semanas el día 1 del ciclo, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG) y las variables secundarias la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DR) y el tiempo de respuesta (TTR, por sus siglas en inglés, *time to response*) para los sujetos que alcanzaron una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) confirmada y evaluadas por un comité de revisión central independiente y ciego (BICR, *blinded independent central review*, por sus siglas en inglés). Otras variables fueron la SLP y TRO en la población según expresión de PD-L1.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población ITT de acuerdo con la revisión del investigador, incluyendo todos los pacientes que se sometieron a aleatorización. Los pacientes que recibieron una o más dosis del fármaco del estudio se incluyeron en los análisis de seguridad.

Las evaluaciones tumorales se realizaron cada 6 semanas después de la primera dosis de tratamiento del ensayo durante los primeros 12 meses (48 semanas), y después cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad por evaluación del BICR o hasta la interrupción del tratamiento del ensayo.

Un total de 719 pacientes fueron aleatorizados para recibir nivo+ipi+QT (n = 361) o QT (n = 358).

Las características basales de los pacientes estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad fue 65 años (rango: 26-86) con un 51% ≥ 65 años y 9,7% ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes fueron de raza blanca (88,7%) y varones (70,1%). El estado funcional basal ECOG fue 0 (31,3%) o 1 (68,4%), un 56,5% de los pacientes presentaban PD-L1 ≥ 1% y un 36,7% PD-L1 < 1%, y un 24,1% de los pacientes presentaban alta expresión de PD-L1 (PD-L1 ≥ 50%), en un 31,2% eran de histología escamosa y en un 68,8% de histología no escamosa, el 16,8% tenía metástasis cerebrales, el 21,6% metástasis hepáticas y el 28,7% metástasis óseas. Un 86,2% de los pacientes eran ex fumadores/actualmente fumadores. Ningún paciente había recibido inmunoterapia previa. Un total de 25 (6,9%) pacientes del brazo nivo+ipi+QT y 22 (6,1%) en el brazo de QT recibieron terapia anticancerosa sistémica previa (agentes a base de platino u otra quimioterapia) en la fase adyuvante, neoadyuvante o bien quimiorradiación. En total 108 (29,9%) pacientes del grupo de nivo+ipi+QT y 91 (25,4%) del grupo de QT recibieron cirugía previa relacionada con el cáncer, y 105 (29,1%) pacientes en el grupo de nivo+ipi+QT y 83 (23,2%) en el grupo de QT recibieron radioterapia previa.

Los resultados de las principales variables de eficacia a fecha del primer corte de datos (3-octubre-2019), tras un seguimiento mínimo de 8,1 meses, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados de eficacia. Fecha corte de datos 03-octubre-2019 (CA2099LA)

	nivolumab + ipilimumab + quimioterapia (n = 361)	quimioterapia (n = 358)
Supervivencia global		
Acontecimientos	156 (43,2%)	195 (54,5%)
Mediana (meses) (IC95%)	14,1(13,24; 16,16)	10,7 (9,46; 12,45)
Hazard ratio (IC 96,71%) ^a	0,69 (0,55; 0,87)	
Valor-p ^b estratificado por logrank	0,0006	
Tasa (IC 95%) a 6 meses	80,9 (76,4; 84,6)	72,3 (67,4; 76,7)
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos	232 (64,3%)	249 (69,6%)
Mediana (meses) ^d (95% IC)	6,83 (5,55; 7,66)	4,96 (4,27; 5,55)
Hazard ratio (IC 97,48%) ^a	0,70 (0,57; 0,86)	
Valor-p ^c estratificado por logrank	0,0001	
Tasa (IC 95%) a 6 meses	51,7 (46,2; 56,8)	35,9 (30,5; 41,3)
Tasa de respuesta objetiva^e		
(IC 95%)	136 (37,7%) (32,7; 42,9)	90 (25,1%) (20,7; 30,0)
Valor-p ^f estratificado por el test CMH	0,0003	
Respuesta completa (RC)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Respuesta parcial (RP)	129 (35,7%)	87 (24,3%)
Duración de la respuesta		
Mediana (meses) (IC 95%) ^d	10,02 (8,21; 13,01)	5,09 (4,34; 7,00)
% con duración ≥ 6 meses ^g	74	41

a Basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

b Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,0329 para este análisis intermedio.

c Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,0252 para este análisis intermedio.

d Estimado Kaplan-Meier

e Proporción con respuesta completa o parcial; IC basado en el "Método Clopper y Pearson".

f Valor-p comparado con el alfa alocado de 0,025 para este análisis intermedio.

g Basado en los estimados Kaplan-Meier de duración de respuesta.

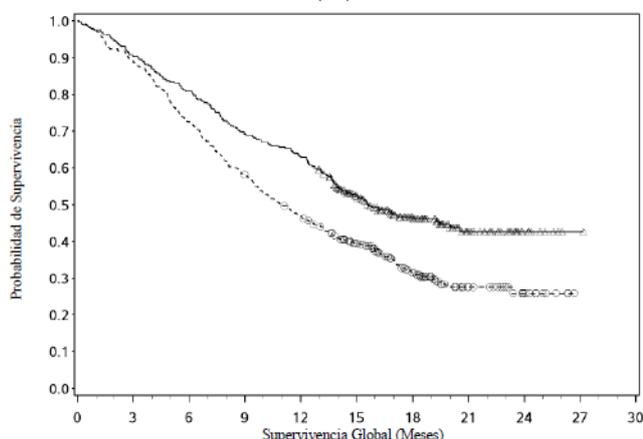
CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

El ensayo demostró un beneficio estadísticamente significativo en SG, SLP y TRO para los pacientes aleatorizados en el brazo de nivo+ipi+QT comparados con los pacientes incluidos en el brazo de QT en el análisis intermedio pre-especificado cuando se observaron 351 acontecimientos (87% del número planificado de acontecimientos para el análisis final).

Se aportaron datos de eficacia actualizados (fecha de corte de datos 09-marzo-2020) cuando todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 12,7 meses. En el momento de este análisis las medianas de SG fueron de 15,64 y 10,91 meses en el brazo nivo+ipi+QT y QT respectivamente, con una diferencia de 4,73 meses y la hazard ratio (HR) para SG fue 0,66 (IC 95%: 0,55; 0,80), las medianas de SLP fueron de 6,74 meses y 4,96 meses, en el brazo nivo+ipi+QT y QT, respectivamente, con una diferencia de 1,78 meses y la HR para SLP fue 0,68 (IC 95%: 0,57; 0,82). Los resultados actualizados de la variable principal de eficacia (SG) se muestran en la Figura 1.

Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global (SG) en la población por intención de tratar (todos los sujetos)

aleatorizados) con seguimiento mínimo de 12,7 meses. Fecha de corte de datos 09-marzo-2020 (19).



Número de sujetos en riesgo
 Nivolumab + ipilimumab + quimioterapia
 361 326 292 250 227 153 86 33 10 1 0
 Quimioterapia
 358 319 260 208 166 116 67 26 11 0 0

△ Nivolumab + ipilimumab + quimioterapia (acontecimientos: 190/361), mediana e IC 95%: 15,64 (13,93; 19,98)
 ○ Quimioterapia (acontecimientos: 242/358), mediana e IC 95%: 10,91 (9,46; 12,55)

En la Tabla 2 se muestran los resultados de la mejor respuesta global confirmada evaluada por BICR en la población ITT.

Tabla 2 Mejor respuesta global confirmada por BICR en todos los sujetos aleatorizados (21).

	Number of Subjects (%)	
	Nivo+Ipi+Chemo N = 361	Chemo N = 358
CONFIRMED BEST OVERALL RESPONSE		
COMPLETE RESPONSE (CR)	7 (1.9)	3 (0.8)
PARTIAL RESPONSE (PR)	129 (35.7)	87 (24.3)
STABLE DISEASE (SD)	166 (46.0)	184 (51.4)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	32 (8.9)	45 (12.6)
UNABLE TO DETERMINE (UTD)	24 (6.5)	30 (8.4)
NOT REPORTED	3 (0.8)	9 (2.5)
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1) (95% CI)	136/361 (37.7%) (32.7, 42.9)	90/358 (25.1%) (20.7, 30.0)
DIFFERENCE OF OBJECTIVE RESPONSE RATES (2, 3) (97.5% CI) (95% CI)	12.4% (4.8, 20.0) (5.7, 19.1)	
ESTIMATE OF ODDS RATIO (3, 4) (97.5% CI) (95% CI)	1.81 (1.25, 2.62) (1.31, 2.50)	
P-VALUE (5)	0.0003	
DISEASE CONTROL RATE (6) (95% CI)	302/361 (83.7%) (79.4, 87.3)	274/358 (76.5%) (71.9, 80.8)

Per RECIST 1.1, confirmation of response required.
 (1) CR+PR, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.
 (2) Strata adjusted difference in objective response rate (Nivo+Ipi+Chemo - Chemo) based on CMH method of weighting.
 (3) Stratified by Histology (squamous vs non-squamous), PD-L1(>= 1% vs < 1%/not quantifiable), Sex (male vs female) as entered into the IRT.
 (4) Strata adjusted odds ratio (Nivo+Ipi+Chemo over Chemo) using CMH method.
 (5) Two-sided p-value from stratified CMH Test.
 (6) CR+PR+SD, confidence interval based on the Clopper and Pearson method.

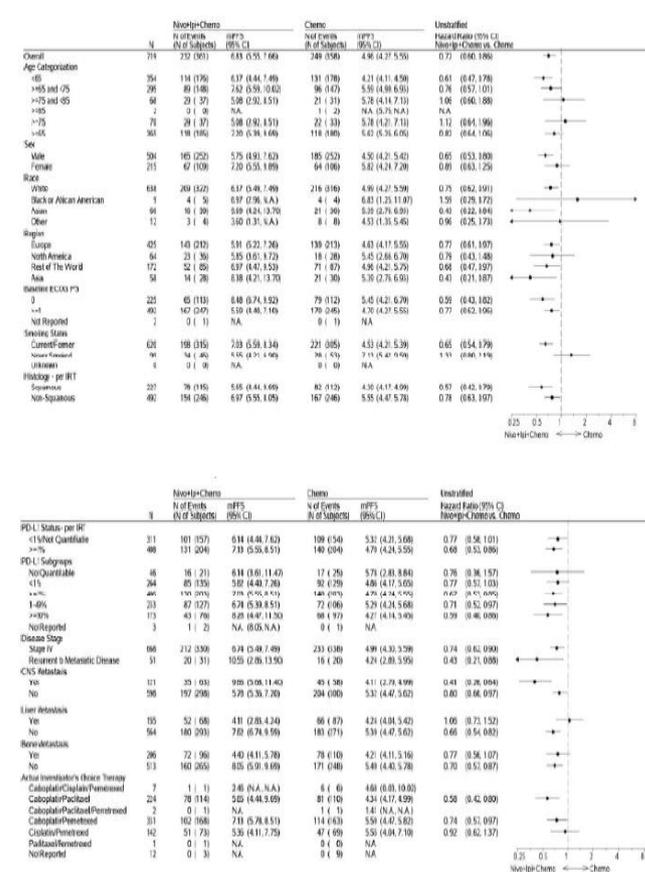
También los resultados de las variables secundarias TTR y DR se mostraron favorables al brazo de nivo+ipi+QT, con una mediana de TTR por BICR de 2,51 meses para todas las respuestas confirmadas en el grupo de nivo+ipi+QT, en comparación con 1,56 meses para el grupo de QT. La TTR se evaluó solo para los respondedores (RC o PR confirmada). La DR en el brazo de nivo+ipi+QT fue de 10,2 meses, en comparación con 5,09 meses con QT. La mediana de SLP2 evaluada por el investigador fue 13,34 (IC del 95%: 11,86; 14,46) y 8,71 (IC del 95%: 7,43; 9,79) meses en los brazos de nivo+ipi+QT y QT respectivamente (HR 0,62; IC del 95%: 0,51, 0,76). Un total de 175 (48,5%) pacientes en el brazo de nivo+ipi+QT y 226 (63,1%) pacientes en el brazo de QT fueron censurados. El 28,8% y 41,1% de

pacientes en los brazos de combinación y de quimioterapia recibieron un tratamiento sistémico tras progresión de la enfermedad, respectivamente. El 3,9% y 27,9% de pacientes en los brazos de nivo+ipi+QT y QT recibieron inmunoterapia subsecuente (incluyendo anti-PD-1, anti-PDL1, y anti-CTLA4), respectivamente.

Análisis de subgrupos (fecha de corte de datos 03-octubre-2019)

Sólo estaban preespecificados los análisis por histología (escamoso vs no escamoso), expresión de PD-L1 (>1% y <1%) y por sexo. El análisis de subgrupos mostró resultados consistentes en todos los subgrupos, incluidos los factores de estratificación sexo, estado de PD-L1 e histología, y con un posible efecto superior en el reducido grupo de pacientes con metástasis en SNC. En la Figura 2 se muestran los resultados del análisis de SG por subgrupos.

Figura 2. Forest Plot del análisis de subgrupos preespecificados de supervivencia global (en todos los pacientes aleatorizados) a fecha de corte de datos de 03-octubre-2019 (21).



HR is not computed for subsets (except age, race, region, and sex) category with less than 10 subjects per treatment group.

Los subgrupos en los que el tratamiento con QT fue más favorable que el de la combinación nivo+ipi+QT, teniendo en cuenta la naturaleza exploratoria del análisis de algunos de estos subgrupos, fueron los pacientes de ≥75 años (n = 70), los pacientes que nunca habían fumado (n = 99) y los pacientes con expresión de PD-L1 no cuantificable (n = 46). El beneficio en la SG en pacientes tratados con nivo+ipi+QT se obtuvo en pacientes con CPNM de histología escamosa con mediana de SG de 13,67 vs. 8,97 meses con nivo+ipi+QT vs. QT (HR 0,65; IC 95% 0,46; 0,93, n = 227) y en pacientes con CPNM de histología no escamosa con mediana de SG

de 15,80 vs. 11,40 meses, con nivo+ipi+QT vs. QT respectivamente (HR 0,72; IC 95% 0,55; 0,93, n = 492).

Los resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor, se resumen en la Tabla 3. El beneficio en eficacia de nivo+ipi+QT se observó independientemente del estado de PD-L1 (<1%, ≥ 1%, 1-49% y ≥ 50%) y en todos los criterios de valoración de eficacia (SG, SLP, TRO).

Tabla 3: Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el tumor (CA2099LA)

	nivo+ipi+QT	QT	nivo+ipi+QT	QT	nivo+ipi+QT	QT	nivo+ipi+QT	QT
	PD-L1 <1% (n = 264)		PD-L1 ≥ 1% (n = 406)		PD-L1 ≥ 1% a 49% (n = 233)		PD-L1 ≥ 50% (n = 173)	
SG								
Eventos, n (%)	55 (40,7)	72 (55,8)	87 (42,9)	111 (54,7)	58 (45,7)	61 (57,5)	29 (38,2)	50 (51,5)
Mediana de SG (meses) ^a IC95%	14,03 (13,24, NA)	9,95 (7,69, 13,73)	14,23 (13,08, NA)	10,58 (9,36, 12,55)	14,46 (12,45, NA)	10,25 (8,67, 12,22)	14,13 (12,39, NA)	11,86 (9,26, NA)
SG HR (IC 95%) ^a	0,65 (0,46; 0,92)		0,67 (0,51; 0,89)		0,69 (0,48; 0,98)		0,64 (0,41; 1,02)	
SLP HR (IC 95%) ^a	0,77 (0,57; 1,03)		0,67 (0,53; 0,85)		0,71 (0,52; 0,97)		0,59 (0,40; 0,86)	
TRO %	31,1	20,9	41,9	27,6	37,8	24,5	48,7	30,9

^a Hazard ratio basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox no estratificado.

Abreviaturas: nivo+ipi+QT=nivolumab+ipilimumab+quimioterapia; QT=quimioterapia; HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; SG=supervivencia global; SLP=supervivencia libre de progresión; TRO=tasa de respuesta objetiva; Eventos=acontecimientos

En este ensayo se incluyeron 70 pacientes ≥75 años (37 pacientes en el brazo nivo+ipi+QT y 33 pacientes en el brazo de QT). En este subgrupo de pacientes, se observó una HR de 1,36 (IC 95%: 0,74; 2,52) en SG y una HR de 1,12 (IC 95%: 0,64; 1,96) en SLP para nivo+ipi+QT vs. QT. La TRO fue del 27,0% en el brazo de nivo+ipi+QT y del 15,2% en el brazo de QT. El 43% de pacientes ≥ 75 años interrumpió el tratamiento con nivo+ipi+QT. Los datos de eficacia y seguridad de nivo+ipi+QT son limitados en esta población de pacientes. En pacientes que nunca habían fumado se obtuvo una HR 1,15 (IC 95%: 0,64-2,08). Debido al pequeño número de pacientes incluidos en estos subgrupos (edad mayor de 75, no fumadores) no se pueden sacar conclusiones fiables en ninguno de los dos casos.

Seguridad (19, 21)

La seguridad de nivo+ipi+QT en CPNM en primera línea, se basa en el análisis de 358 sujetos del estudio CA2099LA y 36 sujetos de la parte 2 del estudio CA209568 de fase 2, de búsqueda de dosis. Los datos de seguridad de la QT se basan en el análisis de 349 sujetos del estudio CA2099LA. En ambos estudios, el tratamiento con nivo+ipi+QT continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses. No se combinaron los datos de seguridad de ambos estudios por el pequeño tamaño de la muestra del estudio CA209568. En general, la parte 2 del estudio CA209568 mostró un perfil de toxicidad similar de la combinación nivo+ipi+QT del estudio CA2099LA.

La incidencia de efectos adversos (EA) de cualquier grado y EA relacionados con el tratamiento del estudio CA2099LA fueron similares en ambos brazos de tratamiento (99,2% nivo+ipi+QT vs. 97,7% QT y 89,9% nivo+ipi+QT vs. 87,1% QT, respectivamente); sin embargo, los EA de grado 3-4 y EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento fueron para nivo+ipi+QT vs. QT del 63,7% vs. 52,7% y

del 44,4% vs. 37,0%, respectivamente. Los EA graves (EAG) y EAG relacionados con el tratamiento también fueron mayores en el brazo de nivo+ipi+QT vs. QT (56,7% vs. 41,3% y 29,1% vs.17,5%, respectivamente).

Los EA notificados con mayor frecuencia (>15%) en el brazo de nivo+ipi+QT fueron: náuseas (26,3%), anemia (22,3%), astenia (20,4%), diarrea (20,4%), prurito (18,4%), rash (17,9%), y fatiga (16,5%), mientras que en el brazo de QT fueron: anemia (37,2%), náuseas (36,1%), astenia (17,5%), neutropenia (16,6%), y disminución del apetito (15,2%).

Los EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento notificados con más frecuencia (≥2%) en el brazo de nivo+ipi+QT fueron: neutropenia (6,1%), anemia (5,6%), diarrea (3,9%) y aumento de lipasa (3,6%) y en el brazo de QT fueron: anemia (13,8%), neutropenia (8,9%), astenia (2,3%) y trombocitopenia (2,3%). Los EAG relacionados con el tratamiento notificados con más frecuencia en el brazo nivo+ipi+QT fueron: diarrea (3,1%), neutropenia febril (3,1%), anemia (2,2%), insuficiencia renal aguda (1,7%), colitis (1,4%) e insuficiencia suprarrenal (1,4%) y en el brazo de QT fueron: anemia (3,4%), neutropenia febril (2,6%), trombocitopenia (1,7%) y pancitopenia (1,4%).

A fecha de corte de datos (3-octubre-2019), habían fallecido el 42,7% vs. 54,7% de los pacientes en los brazos de nivo+ipi+QT vs. QT respectivamente, de los que en un 34,6% vs. 46,7% lo fue por la enfermedad y un 2% vs. 1,7% por toxicidad del tratamiento respectivamente. La muerte por otras razones ocurrió en 17 sujetos (4,7%) en el brazo nivo+ipi+QT y 17 sujetos (4,9%) en el brazo de QT. Del total, se consideró que 13 fueron por toxicidad del fármaco del estudio, 7 sujetos (2,0%) en el grupo nivo+ipi+QT (insuficiencia renal aguda, trombocitopenia, neumonitis, toxicidad hepática, hepatitis, diarrea y sepsis) y 6 sujetos (1,7%) en el grupo de QT (sepsis, anemia, pancitopenia, insuficiencia respiratoria, sepsis pulmonar y neutropenia febril).

Tanto nivolumab como ipilimumab se han asociado con reacciones adversas inmunorrelacionadas (colitis/diarrea, hepatitis, endocrinopatías, neumonitis, nefritis intersticial, rash/erupción cutánea). En el estudio CA2099LA, se notificaron erupción cutánea (en 37,7% de los pacientes), alteraciones tiroideas (24%), diarrea o colitis (22,3%), función hepática alterada (13,4%), nefritis o disfunción renal (7%), neumonitis, incluida la enfermedad pulmonar intersticial (5,3%) e hipofisitis (1,4%). La mayoría de los EA inmunorrelacionados (EAir) estuvieron relacionados con el tratamiento y fueron de grado 1-2, los EAir de grado 3-4 se manejaron siguiendo las guías de tratamiento. Los EAG inmunorrelacionados relacionados con el tratamiento, notificados con más frecuencia en el brazo de nivo+ipi+QT fueron: diarrea (3,1%), neumonitis (2,0%), insuficiencia renal aguda (1,7%) e insuficiencia suprarrenal (1,4%). La incidencia de reacciones de hipersensibilidad/infusión fue del 4,7%.

Otros efectos adversos de especial interés (EA EI) (independientemente de la causalidad o el tratamiento con medicación inmunomoduladora) incluyen las siguientes categorías: pancreatitis, encefalitis, miositis, síndrome miasténico, desmielinización, síndrome de Guillain-Barré, uveítis, miocarditis, rabdomiólisis, injerto versus enfermedad del huésped. Las EA EI fueron poco frecuentes en ambos brazos de tratamiento (2,0% en el brazo de nivo+ipi+QT y 0,3% en el brazo de QT). Los EA EI en el brazo de nivo+ipi+QT fueron: pancreatitis (5 sujetos, 4 relacionados con el fármaco) y encefalitis (2 sujetos, 1 relacionado con el fármaco) y en el brazo de QT fueron: miositis (1 paciente, no relacionado con el fármaco y resuelto sin tratamiento).

En cuanto a las anomalías en las pruebas de laboratorio, las hematológicas y hepáticas fueron principalmente de grado 1-2 y

fueron de grado 3-4 ($\geq 1\%$ de los sujetos) la elevación de alanina aminotransferasa (ALT) (4,3%), aspartato aminotransferasa (AST) (3,5%) y fosfatasa alcalina (ALP) (1,2%), elevación de lipasa (10%) y amilasa (7,2%) en el brazo de nivo+ipi+QT y la elevación de ALT (1,2%) y función renal alterada (1,2%) en el brazo de QT.

Suspendieron el tratamiento del estudio, un 58,2% de los pacientes del brazo de nivo+ipi+QT y un 66,2% del brazo de QT, siendo el motivo principal la progresión de la enfermedad (41,9% y 40,7%, respectivamente). En un 27,9% vs. 16,9% de los pacientes del brazo de nivo+ipi+QT y QT respectivamente, se suspendió por EA, de los que en un 19,0% vs. 7,4% estuvieron relacionados con el tratamiento y en un 15,1% vs. 4,0%, respectivamente, se suspendió por EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento. Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes que llevaron a suspenderlo en el brazo de nivo+ipi+QT fueron: diarrea (2,5%), neumonitis (2,0%), colitis (1,4%), hepatotoxicidad (0,8%), insuficiencia suprarrenal (0,8%), lesión renal aguda (0,8%) y aumento de ALT (0,8%) y en el brazo de QT fue la anemia (0,9%).

No se permitieron reducciones de dosis de nivolumab o ipilimumab, pero sí de la quimioterapia, siendo del 10,8% vs. 12% para cisplatino, 25,4% vs. 27,9% para carboplatino, 16,4% vs. 22,5% para paclitaxel y 9,0% vs. 16,3% para pemetrexed, en los brazos de nivo+ipi+QT y QT respectivamente. Los retrasos en las dosis fueron frecuentes en ambos brazos de tratamiento, en el grupo de nivo+ipi+QT: 55,9% para nivolumab, 48,0% para ipilimumab, 13,5% para cisplatino, 16,2% para carboplatino, 17,2% para paclitaxel y 14,8% para pemetrexed y en el grupo de QT: 26,7% para cisplatino, 29,3% para carboplatino, 33,3% para paclitaxel y 47,3% para pemetrexed. La causa más frecuente para retrasar las dosis fueron los EA, siendo los EA relacionados con el tratamiento que con más frecuencia ($\geq 2\%$) llevaron a retrasar la administración de alguna dosis, en el grupo de nivo+ipi+QT: anemia (4,7%), neutropenia (4,7%), diarrea (3,6%), neumonitis (2,8%) y aumento de ALT (2,5%) y en el grupo de QT: anemia (12,0%), neutropenia (9,5%), trombocitopenia (4,6%), disminución del recuento de plaquetas (2,9%) y disminución del recuento de neutrófilos (2,3%).

En cuanto a la inmunogenicidad evaluada en el estudio CA2099LA, de los 308 sujetos evaluables para la determinación de anticuerpos antifármaco con nivolumab (anticuerpos anti-nivolumab) en el grupo de nivo+ipi+QT, 19 (6,2%) fueron anticuerpos anti-nivolumab positivos antes de su administración y 104 (33,8%) fueron anticuerpos anti-nivolumab positivos después del inicio del tratamiento. De los 305 sujetos evaluables con ipilimumab, 9 (3%) fueron anticuerpos anti-ipilimumab positivos antes de su administración y 23 (7,5%) fueron anticuerpos anti-ipilimumab positivos después del inicio del tratamiento.

De los sujetos tratados con nivo+ipi+QT que fueron evaluables para la determinación de anticuerpos antifármaco, los efectos adversos relacionados con hipersensibilidad o reacciones infusionales fueron experimentados por 16 (7,8%) con anticuerpos anti-nivolumab negativos, 5 (4,8) anticuerpos anti-nivolumab positivos, 20 (7,1%) anticuerpos anti-ipilimumab negativos y 2 (8,7%) anticuerpos anti-ipilimumab positivos (21).

En cuanto a las diferencias de toxicidad para los diferentes grupos de edad, los EA que llevaron a la interrupción para los subgrupos de edad <65, 65 a 74 y 75 a 84 años fueron en general similares a las de la población general del estudio por tratamiento, con algunas excepciones. Con nivo+ipi+QT se notificaron más EAG con desenlace fatal (muerte) en el subgrupo de 75 a 84 años frente a la población general (29,7% vs. 12,8%) y EA que llevaron a la interrupción (43,2% vs. 27,9%). Sin embargo, los trastornos psiquiátricos (2,7% vs. 16,5%), trastornos del sistema nervioso (16,2% vs. 33,5%) y síndrome anticolinérgico (18,9% vs. 31,0%), se notificaron con menos frecuencia. En el brazo de quimioterapia se

notificaron más EAG con desenlace fatal que en la población general del estudio (26,7% vs. 14,3%). El tratamiento combinado (nivo+ipi+QT) puede ser peor tolerado en pacientes ≥ 75 años, debido a la elevada proporción de suspensiones del tratamiento (43%), pero los datos proporcionados son limitados.

En general, el perfil de seguridad de la combinación nivo+ipi+QT en el estudio CA2099LA es consecuente con el previo conocido de los componentes de inmunoterapia y quimioterapia en CPNM en primera línea. No se han identificado nuevas alertas de seguridad o toxicidades con la combinación de nivo+ipi+QT en relación con la experiencia previa con cada monoterapia o con el régimen de nivolumab+ipilimumab en estudios previos en otras indicaciones. El tratamiento de combinación (nivo+ipi+QT) parece tener menor tolerabilidad en comparación con la QT, por mayores EA relacionados con el fármaco, EAG y EA que llevaron a suspender el tratamiento, si bien no se presentan datos de diferencias estadísticas y no parecen haber tenido repercusión en la calidad de vida o sintomatología de los pacientes.

DISCUSIÓN

En la actualidad, el tratamiento de elección en pacientes con mutaciones de EGFR son los inhibidores tirosina quinasa (TKI) del EGFR y en pacientes con reordenamientos de ALK, son los TKI de ALK. En pacientes con CPNM no escamoso metastásico sin mutaciones activadoras en EGFR o reordenamientos ALK, el estándar de tratamiento en primera línea consistía en la administración de 4-6 ciclos de quimioterapia basada en platino, asociada con agentes como taxanos (paclitaxel, docetaxel), vinorelbina, gemcitabina y pemetrexed, o quimioterapia basada en platino con o sin bevacizumab, seguido de una terapia de mantenimiento con pemetrexed. También puede usarse mantenimiento con bevacizumab en pacientes tratados con carboplatino y taxano que no presentan riesgo elevado de hemorragia por la localización del tumor, pero no se ha determinado su beneficio frente a regímenes con cisplatino. La adición de bevacizumab al tratamiento supone un incremento de la toxicidad, especialmente de hipertensión arterial, proteinuria, eventos hemorrágicos y neutropenia febril (24-26). En pacientes con CPNM escamoso avanzado o metastásico sin comorbilidades importantes que no presentan mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK y mantienen un buen estado funcional (ECOG 0-1), las opciones de tratamiento son más limitadas. El tratamiento estándar ha consistido en dobles de platino, cisplatino o carboplatino, en combinación con gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel o docetaxel (3, 15, 17, 18). La coadministración de cisplatino-gemcitabina ha demostrado incrementar la supervivencia frente a la combinación de cisplatino-pemetrexed (27), no siendo una opción los regímenes que incluyen pemetrexed o bevacizumab. Los fármacos inhibidores PD-1 y su ligando PD-L1 también han mostrado ser efectivos en el CPNM metastásico escamoso y no escamoso, sin biomarcadores susceptibles de terapia dirigida, como EGFR o ALK, con un impacto significativo en la supervivencia y calidad de vida (28).

La doble inmunoterapia con nivolumab (anti-PD-L1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) con 2 ciclos de quimioterapia ha sido recientemente aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento en primera línea del CPNM metastásico en pacientes sin mutaciones de EGFR o translocaciones ALK, independientemente de la histología y de la expresión de PD-L1, de acuerdo con los resultados del ensayo clínico CA2099LA (CheckMate-9LA) de fase 3, abierto (19, 21, 22). Los resultados del estudio mostraron un beneficio de la combinación nivo+ipi+QT frente a la QT, en el primer análisis intermedio pre-especificado, cuando se habían observado 351 acontecimientos de los 322 planificados. Con el 87% de los acontecimientos planificados para el análisis final, se obtuvo

significación estadística ($p < 0,033$), por lo que no se llevó a cabo el segundo análisis intermedio planificado (21). Los resultados del estudio CA2099LA (fecha de corte 3-octubre-2019) mostraron una mejora estadísticamente significativa en la SG (variable principal) para la combinación nivo+ipi+QT en comparación con la QT, con una diferencia de medianas de 3,39 meses (14,13 vs. 10,74 meses con nivo+ipi+QT y QT respectivamente), HR 0,69; IC del 96,71%: 0,55; 0,87, $p = 0,0006$, para un seguimiento mínimo de 8,1 meses. Los datos de SG actualizados presentados durante el procedimiento (fecha de corte de datos 9-marzo-2020) tras un mínimo de 12,7 meses de seguimiento confirmaron los resultados del primer análisis (diferencia de medianas de SG de 4,73 meses (15,64 vs. 10,91 meses), HR 0,66; IC95%: 0,55-0,89) (21). Las curvas de Kaplan-Meier de SG no mostraron un efecto retardado; aunque a los 15 meses las curvas se cruzan, si bien, no es posible su interpretación debido al gran número de censuras, y ya en la actualización posterior se observa la separación temprana sin cruzamiento, con tasas de SG a los 6 meses del 81% frente al 73% y al año del 63% frente a 47% de nivo+ipi+QT vs. QT respectivamente (21, 29). También los resultados de las variables secundarias fueron favorables al brazo experimental, mediana de SLP de 6,83 vs. 4,96 meses, HR 0,70; IC 95%: 0,57-0,86; $p=0,0001$ y TRO del 37,7% vs. 25,1% con nivo+ipi+QT y QT respectivamente. Se observó un beneficio del tratamiento con nivo+ipi+QT vs. QT, en casi todos los subgrupos predefinidos, incluidos los subgrupos de pacientes según el sexo, la expresión de PD-L1 y la histología basal (es decir, los factores de estratificación). La mediana de SG en pacientes con histología escamosa fue de 14,5 vs. 9,1 meses (HR 0,62) con la combinación nivo+ipi+QT y QT respectivamente y en histología no escamosa fue de 17,0 vs. 11,9 meses (HR 0,69) respectivamente. En pacientes con tumores con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, la HR fue de 0,64 y en pacientes con PD-L1 $< 1\%$ de 0,62. El subgrupo de pacientes que nunca había fumado, los mayores de 75 años y los pacientes con expresión de PD-L1 no cuantificable no fueron consistentes con el resultado global, aunque representan una muestra muy reducida y no es posible extraer conclusiones.

Aunque el estudio CA2099LA fue abierto, el cegamiento de los dos brazos de tratamiento habría sido difícil por las diferentes toxicidades y pautas de administración de la quimioterapia e inmunoterapia. La evaluación por parte de un comité independiente de evaluación ciego contribuye en parte, a minimizar este sesgo. La dosis administrada de nivolumab en la combinación nivo+ipi+QT era a dosis fija, 360 mg cada tres semanas, en lugar de otras pautas de tratamiento autorizadas en otras indicaciones.

En el grupo control del estudio CA2099LA se administraron diferentes esquemas de quimioterapia basados en dobles de platino, según la histología del tumor (escamoso o no escamoso), todas opciones de tratamiento en práctica clínica (3, 17, 18). Aunque el comparador pudiera considerarse adecuado en el momento de iniciarse el estudio, ya que no había autorizada una inmunoterapia en CPNM en primera línea, en la actualidad debemos compararlos con otras opciones de inmunoterapia sola (en PD-L1 $> 50\%$) o combinada con quimioterapia, que han obtenido también ventajas en SG sobre la quimioterapia basada en platino. En cuanto al número de ciclos de platino, el grupo control, limitaba el tratamiento a 4; esto se considera adecuado, ya que una revisión sistemática mostró que alargar el tratamiento a 6 ciclos no mejoraba la supervivencia global (30). El número de ciclos de quimioterapia en el brazo experimental, se limita a dos, por la toxicidad esperada para la combinación de la doble inmunoterapia y la quimioterapia, lo que parece aceptable, si bien no se dispone de información más allá de 2 ciclos. En el brazo control, los pacientes podían recibir hasta 4 ciclos de quimioterapia a base de platino, si bien un 45,3% recibió ≥ 5 ciclos. Tampoco se ha demostrado que un régimen de doblete basado en platino en particular confiera una ventaja clínicamente significativa sobre los demás en SG (15, 16, 31). Los pacientes con CPNM no escamoso, que habían recibido pemetrexed

podían continuar con pemetrexed en monoterapia, pero su indicación era opcional. Actualmente, pemetrexed en mantenimiento constituye un estándar de tratamiento en CPNM no escamoso al haber mostrado mejorar la SG (32). Hubo mayor proporción de pacientes del brazo control que recibió terapia sistémica posterior.

El perfil de seguridad de la combinación nivo+ipi+QT en el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico, procede del estudio CA2099LA, en el que se ponen de manifiesto las reacciones adversas inmunológicas y hematológicas, características de la inmunología y la quimioterapia respectivamente (21). En el grupo de nivo+ipi+QT la duración del tratamiento fue mayor que la del brazo de QT, mediana de 6,05 (IC del 95%: 4,93; 7,06) meses en comparación 2,43 (2,50; 2,83) meses, respectivamente. Los EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento (63,7% vs. 52,7%), EAG (56,7% vs. 41,3%) y EAG relacionados con el tratamiento (29,1% vs. 17,5%) se notificaron más frecuentemente en el brazo nivo+ipi+QT que en el de QT. Las muertes relacionadas con el tratamiento del estudio fueron similares en los dos grupos de tratamiento (2% nivo+ipi+QT vs. 1,7% QT), pero no se dispone de datos de significación estadística. La mayoría de los pacientes suspendieron el tratamiento por progresión de la enfermedad, con tasas similares en ambos brazos de tratamiento (40%). Sin embargo, hubo mayor proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por EA en el brazo de nivo+ipi+QT que en el de QT, 27,9% vs. 16,9%, de los que en un 19% vs. 7,4%, respectivamente, fueron EA relacionados con el tratamiento. Los EA que llevaron a suspender el tratamiento en el brazo de nivo+ipi+QT estuvieron relacionados con el sistema inmune (diarrea, neumonitis, colitis), mientras que en el brazo de QT fue el deterioro general y la anemia. Aunque los dos brazos de tratamiento mostraron elevada proporción de EA (99,2% nivo+ipi+QT vs. 97,7% QT), el tratamiento combinado nivo+ipi+QT fue peor tolerado con mayor proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento por EA, con un perfil de toxicidad diferente al de la QT. El 32,7% vs. 43% de los pacientes en los brazos de nivo+ipi+QT y QT, respectivamente, recibieron tratamiento sin ningún retraso o reducción de la dosis (solo se permitieron reducciones de dosis para la quimioterapia).

Se presentó un mayor número de casos de toxicidad renal en el estudio CA2099LA respecto a otros estudios con nivolumab y con nivo+ipi, si bien el número de eventos es escaso y la incertidumbre de esta observación es elevada. Por lo demás, el perfil de seguridad fue el esperado, sin modificaciones importantes respecto al previo conocido. En los pacientes ≥ 75 años ($n = 70$) que recibieron tratamiento con nivo+ipi+QT se notificó mayor proporción de EA que llevaron a suspender el tratamiento en comparación con grupos de edad más jóvenes (43% vs. 27%) y en comparación con el mismo grupo de edad tratado con QT (43,2% vs. 16,7%), pero no se dispone de datos de significación estadística. Este grupo de edad está escasamente representado en el ensayo y sus resultados de seguridad presentan alguna incertidumbre, por lo que no se pueden extraer conclusiones. La presencia de anticuerpos anti-nivolumab o anti-*ipilimumab* no pareció estar asociada con reacciones adversas de hipersensibilidad ni con reacción a la infusión.

Actualmente, la monoterapia con pembrolizumab ha demostrado ser superior en eficacia a la quimioterapia basada en platino, en pacientes con CPNM metastásico con histología escamosa o no escamosa sin mutación activadora de EGFR o translocación de ALK, que no han recibido tratamiento previo y con elevada expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$). En el ensayo clínico KEYNOTE-024 (33-35), todas las variables de eficacia favorecieron a pembrolizumab respecto a la quimioterapia basada en dobles de platino, con un aumento significativo en la mediana de SLP de 4,3 meses (HR 0,50; IC 95%: 0,37-0,68; $p < 0,001$) y en la SG, mediana de 30 frente a 14,2 meses, HR 0,63; IC 95%: 0,47-0,86; $p=0,002$) y en TRO (45% vs. 28%). La seguridad y la calidad de vida también favorecieron a pembrolizumab

(34). En el estudio de fase III IMpower110, que comparaba atezolizumab frente a doblete de platino en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM (tumores escamosos y no escamosos) con alta expresión de PD-L1 ($TC \geq 50\%$) y sin mutaciones de EGFR o ALK (36), la mediana de SG fue de 20,2 meses para el grupo de pacientes tratados con atezolizumab (HR 0,595, IC del 95%: 0,398-0,890, $p = 0,0106$) y de 13,1 meses para el grupo de pacientes tratados con doblete de platino (HR 0,59; IC 95%, 0,4- 0,89), la mediana de SLP fue de 8,1 meses (IC del 95%: 6,8-11,0) en el grupo de atezolizumab y 5,0 meses (IC del 95%: 4,2 a 5,7) en el grupo de QT (HR 0,63; IC del 95%: 0,45 a 0,88, $p = 0,007$); y TRO del 38,3% vs. 28,6%, respectivamente. Esta indicación no se encuentra aprobada por la EMA.

En el estudio CheckMate-026, nivolumab en monoterapia no demostró ser superior a la QT (21). Sin embargo, pembrolizumab en monoterapia, en el estudio KEYNOTE-042, de fase 3, mostró una mejora de la SG respecto a la quimioterapia basada en platino en tres umbrales de PD-L1: $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ y $\geq 1\%$ (37). La HR para la SG fue de 0,69, 0,77 y 0,81, respectivamente. No se observó un aumento significativo en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 del 1% al 49% (HR 0,92, IC del 95%: 0,77 a 1,11) y mostró menor toxicidad con respecto al grupo de QT (EA grado ≥ 3 ; 27% frente a 53%) incluyendo neumonitis severa (2,6%).

Otros ensayos clínicos de fase 3 han demostrado beneficio al asociar quimioterapia e inmunoterapia en pacientes con CPNM avanzado o metastásico. En histología no escamosa, los estudios KEYNOTE-189 (38), IMpower 150 (39), IMpower 130 (40), han demostrado mejoras en SG con la adición de la inmunoterapia (agentes anti-PD-1 o anti-PD-L1) a la quimioterapia, mientras que el estudio KEYNOTE-407 (23) ha demostrado mejoras en SG con la adición de la inmunoterapia a la quimioterapia en CPNM en histología escamosa.

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y pemetrexed, en pacientes con CPNM no escamoso, ECOG PS 0-1, sin mutaciones en EGFR o reordenamiento de ALK y no seleccionados por expresión de PD-L1, ha demostrado superioridad a la QT en primera línea en términos de SG, SLP y TRO en el ensayo clínico de fase 3, KEYNOTE-189 (38, 41). La mediana de SG en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia fue de 22,0 meses (IC del 95%: 19,5-25,2) y de 10,7 meses (IC del 95%: 8,7-13,6) con QT (HR 0,56; IC del 95%: 0,45 a 0,70; $p < 0,00001$), independientemente de la expresión de PD-L1. La SLP también favoreció a la combinación de pembrolizumab y quimioterapia (HR 0,48; IC del 95%: 0,40-0,58; $p < 0,00001$) (42). El beneficio en SG con la combinación de pembrolizumab y quimioterapia se observó de forma consistente en todos los subgrupos por expresión de PD-L1. En el subgrupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) se obtuvo una HR para SG de 0,42, en pacientes con PD-L1 TPS de 1-49% la HR para SG fue de 0,55 y en pacientes con PD-L1 TPS $< 1\%$ la HR fue de 0,59. La ventaja significativa en términos de SG del tratamiento experimental frente a la QT en la subpoblación PD-L1 $< 1\%$ hace que los resultados tengan valor clínico. En el subgrupo de pacientes ≥ 75 años se observó una disminución en SG (HR = 2,09 [0,84-5,23] y en SLP (HR = 1,73 [0,77-3,90] y un aumento en la TRO (diferencia del 14,4%) con la combinación de pembrolizumab con quimioterapia, si bien dado el tamaño de muestra limitado, estos resultados deben tenerse en cuenta con la debida cautela y no permite establecer conclusiones definitivas al respecto. Los pacientes tratados con pembrolizumab y quimioterapia mostraron un peor perfil de seguridad que los pacientes que sólo recibieron QT, con mayor incidencia de diarrea relacionada con el fármaco, trombocitopenia, erupción cutánea, disgeusia, edema periférico, pirexia, neutropenia febril o fallo renal agudo. La combinación de pembrolizumab y quimioterapia presentó un perfil de seguridad que fue el esperado con este tipo de

tratamientos, no aumentando de forma significativa y sin deterioro en la calidad de vida y manejable clínicamente. En pacientes mayores de 75 años el tratamiento con pembrolizumab en combinación debe usarse con precaución después de la valoración cuidadosa de la relación riesgo-beneficio de forma individualizada. En España, pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, en la indicación de tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones de EGFR o traslocaciones de ALK, ha sido financiado únicamente en pacientes con expresión PD-L1 $< 50\%$, negativa o no posible de realizar, en los que la terapia actual es la QT.

Atezolizumab en combinación con bevacizumab, carboplatino y paclitaxel (ABCP) ha demostrado superioridad a la QT en términos de SG, SLP y TRO en pacientes con CPNM no escamoso metastásico, sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK, y no seleccionados por expresión de PD-L1, que no habían sido tratados previamente con QT, aunque con un peor perfil de seguridad que la monoterapia con atezolizumab, en el estudio IMpower150 (39, 43, 44). Los pacientes tratados con ABCP tuvieron una mejor SLP (mediana de 8,3 frente a 6,8 meses; HR 0,61; IC 95%; 0,52-0,72) y SG (19,2 frente a 14,7 meses; HR 0,78; IC 95%: 0,64-0,96) con respecto al grupo tratado con quimioterapia con bevacizumab, carboplatino y paclitaxel (BCP) tras una mediana de seguimiento de 20 meses. Los EA grado 3-4 relacionados con el tratamiento más frecuentes en el brazo ABCP y BCP fueron neutropenia (13,7% vs. 11,2%, respectivamente), disminución del recuento de neutrófilos (8,7% vs. 6,3%), neutropenia febril (8,4% vs. 5,8%), hipertensión (6,4% vs. 6,3%) y anemia (6,1% vs. 5,8%). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la diarrea (2,8% para ABCP vs. 0,5% para BCP) y la disminución del recuento de plaquetas (5,1% vs. 2,3%), ambos de grado 3-4. Los datos en pacientes ≥ 75 años son muy limitados para extraer conclusiones en esta población. La combinación de atezolizumab con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, sólo ha sido financiada para el tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico en pacientes adultos con expresión PD-L1 $< 50\%$, negativa o no posible de realizar cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

Atezolizumab, también ha sido autorizado en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino (estudio IMpower130), en primera línea de tratamiento del CPNM en estadio IV no escamoso metastásico en pacientes adultos sin mutaciones de EGFR o ALK positivo (45), si bien esta combinación no está financiada. Atezolizumab combinado con una quimioterapia de carboplatino y nab-paclitaxel (ACnP) obtuvo una mejora estadísticamente significativa en la SG sobre la misma quimioterapia (mediana de SG de 18,6 meses con ACnP vs. 13,9 meses con CnP; HR 0,79, IC 95%: 0,64-0,98; $p = 0,033$) (45, 46). En cuanto al análisis de subgrupos por expresión de PD-L1, se observó un efecto de tratamiento similar en los diferentes subgrupos. El perfil de seguridad de la terapia de combinación con atezolizumab fue consistente con el observado en estudios previos.

La combinación de atezolizumab con quimioterapia doble basada en platino (carboplatino o cisplatino con pemetrexed) seguida de mantenimiento con pemetrexed, en el ensayo IMpower132, no aprobada en la UE, mostró ser superior a la quimioterapia basada en dobletes de platino seguido de pemetrexed en mantenimiento en el objetivo coprimario SLP, pero no en SG. En el análisis final del estudio (fecha corte datos 18-julio-2019) mostró una mejora en la mediana de SLP de 5,2 a 7,7 meses (HR 0,56, IC 95%: 0,47-0,67; $p < 0,0001$) mientras que la SG no fue estadísticamente significativa (mediana de SG de 17,5 frente a 13,6 meses, HR 0,86; IC 95%: 0,71-1,06; $p = 0,1546$) (47).

No existen comparaciones directas de pembrolizumab en combinación con QT y atezolizumab en combinación con QT, ni de la combinación nivo+ipi+QT en estos pacientes. En un meta-análisis

en red con metodología bayesiana (48) que no incluyó el ensayo CheckMate-9LA al no estar aun autorizado, se comparó la eficacia relativa de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y platino frente a otros regímenes de inmunoterapia, para el tratamiento en primera línea de CPNM en pacientes sin mutación EFGR/ALK, con cualquier nivel de expresión de PD-L1. La comparación indirecta de interés, ABCP frente a pembrolizumab más quimioterapia, no mostró diferencias estadísticamente significativas en SLP (HR 0,85; ICr 95%: 0,47-1,48) ni en SG (HR 0,65; ICr 95% 0,43-1,01). Sin embargo, la reducida potencia estadística de esta comparación indirecta y el resultado observado en SG tampoco permiten asegurar que ambas opciones de tratamiento alcancen una eficacia equivalente. La doble inmunoterapia con quimioterapia (nivo+ipi+QT) (ensayo CheckMate-9LA) carece de comparaciones directas e indirectas con pembrolizumab y atezolizumab en combinación con quimioterapia, y presenta mayor frecuencia de EA que la QT. Una comparación indirecta anclada con emparejamiento entre pembrolizumab y nivo+ipi, ambos con quimioterapia en pacientes con PD-L1 \geq 1% con tumores de histología escamosa y no escamosa, mostró un HR de 0,80 (IC95% 0,59-1,09) para SG y 0,53 (IC95% 0,41-0,68) para SLP (49). En pacientes con PD-L1 TPS 1-49%, se obtuvo un HR de 0,68 (IC95% 0,46-1,01). La escasa potencia estadística de la comparación indirecta y los resultados obtenidos no permiten asegurar que ambos tratamientos alcancen una eficacia equivalente en este subgrupo.

Pembrolizumab en monoterapia continuaría siendo la opción preferente en pacientes con CPNM escamoso o no escamoso cuyos tumores tengan un alto nivel de expresión de PD-L1 (TPS \geq 50%), si bien, en pacientes con una rápida progresión de la enfermedad o extensión de la enfermedad importante, podría considerarse la combinación de quimioterapia convencional basada en platino asociada a inmunoterapia (no financiada). En aquellos pacientes con una determinación de PD-L1 <50%, negativa o que no sea posible realizarla, la adición de inmunoterapia a la quimioterapia basada en platino es una opción con mayor eficacia pero también mayor toxicidad. La carencia de comparaciones directas y las comparaciones indirectas ajustadas disponibles no permiten establecer diferencias entre las tres opciones disponibles en CPNM no escamoso (pembrolizumab, atezolizumab+bevacizumab y nivolumab+ipilimumab) ni tampoco asegurar que las dos últimas alcancen la eficacia de la combinación con pembrolizumab. El perfil de toxicidad de las tres opciones es diferente, y se carece de una comparación directa o indirecta ajustada en datos de seguridad. Además el beneficio de la combinación de nivo+ipi+QT en pacientes con expresión de PD-L1 no cuantificable es incierto.

En cuanto al CPNM metastásico escamoso, la mediana de SG en primera línea con regímenes basados en platinos es de 10 a 12 meses y SG estimada a 5 años del 2% (15, 50). Tres ensayos de fase 3 evaluaron la adición de un inhibidor del punto de control inmunológico a los dobles a base de platino en el CPNM escamoso avanzado (23, 51-53).

El inhibidor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) ipilimumab combinado con carboplatino y paclitaxel no produjo una mejora de la SLP ni aumentó la SG frente a carboplatino y paclitaxel en pacientes con CPNM escamoso avanzado (52).

El ensayo KEYNOTE-407, de fase 3, aleatorizado (1:1), controlado con placebo, evaluó la adición de pembrolizumab a carboplatino más taxano (paclitaxel o nab-paclitaxel) frente a quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico sin mutaciones EGFR o ALK (23, 54). En este estudio, pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel ha demostrado eficacia superior a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel. La combinación de pembrolizumab con quimioterapia consiguió una mejora estadísticamente significativa de

5,5 meses en la SG (HR 0,71 IC 95% 0,58 – 0,88; $p = 0,0006$; 17,1 vs. 11,6 meses). El beneficio en SLP también fue estadísticamente significativo a favor de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia (HR 0,57; IC 95% 0,47 - 0,69; mediana de 8,0 vs. 5,1 meses), así como en TRG 63% vs. 38%, $p < 0,0001$ y con una mediana de DR más larga (8,8 vs. 4,9 meses). Estos resultados fueron en general consistentes en todos los subgrupos analizados, incluido los subgrupos con diferente patrón de expresión de PD-L1 (SG en TPS <1% HR 0,61, TPS 1%-49% HR 0,57, TPS \geq 50% HR 0,64). El beneficio en eficacia de la combinación pembrolizumab con quimioterapia está acompañado de un peor perfil de seguridad y tolerabilidad, particularmente en lo que se refiere a EA graves relacionados con el tratamiento (25,2% vs. 18,2%) así como a EA relacionados con el tratamiento que provocaron la muerte (3,6% vs. 2,1%) y los que llevaron a la suspensión del tratamiento (18,0% vs. 7,1%), aunque los EA grado 3-5 fueron similares (54,7% vs. 55,0%). Los EA de especial interés fueron de tipo inmunológico (neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopatías, reacciones cutáneas). Los datos de eficacia y seguridad de pacientes \geq 75 años son limitados y se desconoce el efecto de pembrolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas y estado funcional ECOG \geq 2. No se ha determinado beneficio de mantener el tratamiento con pembrolizumab más allá de la progresión o de su reinstauración en aquellos pacientes que lo han suspendido tras una respuesta completa o tras recibir 35 ciclos y que posteriormente vuelven a presentar progresión de la enfermedad. Aunque los resultados de este estudio son relevantes, por el momento no ha sido financiado.

Atezolizumab en combinación con carboplatino y nab-paclitaxel (4-6 ciclos) seguido de mantenimiento con atezolizumab en CPNM escamoso, a fecha de realización del informe no se encuentra aprobado por la EMA. El estudio clínico IMpower131 (51, 53) de fase 3, abierto, aleatorizado y multicéntrico en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM escamoso estadio IV, demostró un beneficio de SLP con la adición de atezolizumab (HR 0,715, $p = 0,0001$), pero sin beneficio en SG (HR 0,73, $p = 0,16$) (51, 53, 55). Se ha publicado una comparación indirecta en la que se compara pembrolizumab más quimioterapia (estudio KEYNOTE-407) frente a atezolizumab más quimioterapia (estudio IMpower131) en pacientes con CPNM escamoso avanzado (56) Pembrolizumab añadido a la quimioterapia fue superior a atezolizumab más quimioterapia en la variable SG en los pacientes de forma global (HR 0,67; IC 95% 0,47 – 0,94; $p = 0,02$) y en los subgrupos de expresión de PD-L1 bajo (HR 0,43; IC 95% 0,24 – 0,76; $p < 0,01$), no obteniéndose significación estadística en los subgrupos de expresión de PD-L1 alto y negativo. No obstante, estos datos deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones metodológicas de estos estudios. Como ya se ha comentado, una comparación indirecta anclada con emparejamiento entre pembrolizumab y nivo+ipi, ambos con quimioterapia en pacientes con PD-L1 \geq 1% con tumores de histología escamosa y no escamosa, no mostró diferencias significativas para SG en pacientes con PD-L1 TPS 1-49% (HR 0,68; IC95% 0,46-1,01) y sí en SLP, favorables a pembrolizumab (HR 0,53; IC95% 0,41-0,68) (49). La escasa potencia estadística de la comparación indirecta y que se trata de estudios con diseños diferentes, los resultados obtenidos no permiten asegurar que ambos tratamientos alcancen una eficacia equivalente en este subgrupo.

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (57, 58) 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, únicamente podríamos aplicarla para la valoración de nivo+ipi+QT frente a la quimioterapia, ya que carecemos de una comparación directa frente a las opciones con inmunoterapia que ya se están utilizando en este escenario. Se aplicaría el formulario 2a para neoplasias con SG < 12 meses en la rama control, con extremo inferior del IC 95% del HR $\leq 0,65$ y

aumento de SG ≥ 3 meses, por lo que la clasificación sería “4”. Los niveles 4 y 5 de esta escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico en este entorno no curativo. La estimación obtenida en este caso se considera ajustada a la evaluación de la combinación frente a la quimioterapia. Las otras opciones de inmunoterapia combinadas con quimioterapia, bien con pembrolizumab o con atezolizumab más bevacizumab obtienen también un nivel de 4 y pembrolizumab en monoterapia en pacientes con PD-L1 $>50\%$ obtiene un nivel de 5, el más elevado en esta escala de magnitud del beneficio clínico, al presentar una ventaja tanto en eficacia como en tolerabilidad frente al estándar de quimioterapia (59). Dichas valoraciones también se consideran adecuadas a los beneficios obtenidos en estos casos.

CONCLUSIÓN

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con dobles de platino ha demostrado una eficacia superior a cuatro ciclos de quimioterapia sola, en términos de SG y SLP como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM metastásico (escamoso y no escamoso) sin alteraciones genéticas de EGFR o ALK, e independientemente de la expresión de PD-L1, en un ensayo clínico de fase 3, abierto. La combinación de nivolumab e ipilimumab con quimioterapia obtuvo una mejora estadísticamente significativa de 4,7 meses en SG, con una mediana de SG de 15,6 vs. 10,9 meses, con la combinación nivolumab e ipilimumab más quimioterapia y la quimioterapia sola, respectivamente (HR 0,66 (IC 95%: 0,55; 0,80)). También fueron favorables al brazo de nivolumab en combinación con ipilimumab y quimioterapia la SLP (mediana 6,74 vs. 4,96 meses, HR 0,68 (IC 95%: 0,57; 0,82)), la TRO (37,7% vs. 25,1%) y la DR (11,30 vs. 5,6 meses).

La combinación nivo+ipi+QT se acompaña de un peor perfil de seguridad que la QT, especialmente en lo que se refiere a la frecuencia de EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento (25,1% vs. 14,6%), a las suspensiones del tratamiento por EA (27,7% vs. 16,9%) o EAG relacionados con el tratamiento (29,1% vs 17,5%). Los EA de grado 3-4 relacionados con el tratamiento más comunes (incidencia $\geq 2\%$) fueron neutropenia, anemia, diarrea y elevación de lipasa en el brazo de nivo+ipi+QT y anemia, neutropenia, astenia y trombocitopenia en el brazo de QT.

En primera línea de tratamiento, de acuerdo con los resultados de los estudios y las opciones de tratamiento disponibles, la elección más adecuada para cada paciente requiere tener en cuenta variables tales como factores pronósticos, toxicidad y calidad de vida y expresión de PD-L1 en el tumor.

En pacientes con CPNM metastásico sin mutaciones EGFR o translocaciones ALK que no han recibido tratamiento previo, pembrolizumab en monoterapia en pacientes con alta expresión de PD-L1 (TPS $\geq 50\%$), sería la opción preferente, excepto en pacientes con una rápida progresión de la enfermedad o extensión de la enfermedad importante, en los cuales podría considerarse la combinación de quimioterapia convencional basada en platino asociada a la inmunoterapia (atezolizumab, pembrolizumab o nivolumab en combinación con ipilimumab). Sin embargo ninguno está financiado en combinación con quimioterapia en pacientes con PD-L1 $>50\%$.

En pacientes con expresión PD-L1 $<50\%$, negativa o no posible de realizar, la combinación de inmunoterapia y quimioterapia es una opción frente a la quimioterapia estándar basada en platino, con la ventaja de una mayor eficacia pero también mayor toxicidad. En esta situación, después de realizar una evaluación individualizada del beneficio/riesgo, la combinación de nivolumab con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en dobles de platino, sería una alternativa terapéutica a las combinaciones con pembrolizumab con quimioterapia y atezolizumab con carboplatino, paclitaxel y

bevacizumab (esta solo en histología no escamosa). No existen comparaciones directas entre las tres opciones, y las comparaciones indirectas no muestran diferencias significativas en SG, pero tampoco permiten asegurar que las otras dos opciones alcancen resultados equivalentes a la combinación con pembrolizumab.

Los datos de eficacia y seguridad de nivo+ipi+QT, son muy limitados en pacientes ≥ 75 años y los pacientes con metástasis cerebrales activas (sintomáticas) y con un estado funcional ECOG ≥ 2 , fueron excluidos del estudio. Los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas obtuvieron un beneficio considerable con la combinación nivo+ipi+QT.

No se ha determinado el beneficio de mantener el tratamiento con la combinación de nivolumab e ipilimumab más allá de la progresión radiológica o progresión clínica. En consecuencia, el tratamiento se debe mantener hasta progresión radiológica confirmada, clínica, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses, lo que suceda antes. El tratamiento se puede suspender tras respuesta completa. Se desconoce si hay beneficio de reiniciarlo de nuevo en caso de progresión de la enfermedad.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de OPDIVO® (nivolumab) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino 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, limitando su utilización en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico no escamoso con expresión PD-L1 $<50\%$. Por tanto, conforme a la resolución emitida no estaría financiada la indicación para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico cuyos tumores sean de histología escamosa.

La elección entre OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63: 11–30.
2. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2020/01/Informe-SEOM-cifras-cancer-2020.pdf>. (Acceso enero 2020).
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. ESMO Guidelines. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Originally published in 2018 – Ann Oncol (2018) 29(Suppl 4): iv192–iv237 D. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Disponible en: [ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf](https://www.esmo.org/guidelines/2020/09/15/2020-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf).
4. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>. (Acceso enero 2021)
5. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/> (Acceso enero 2021).

6. Toh CK, Gao F, Lim WT et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2245–2251.
7. Couraud S, Souquet PJ, Paris C et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J* 2015; 45: 1403–1414.
8. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012; 31:4811-14.
9. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Clin Transl Oncol*, 2015; 17(12):1020-9.
10. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2014; 25:1681-1690.
11. Maureen F, Zakowski MD. Analytic Inquiry: molecular testing in lung cancer. *Cancer cytopathol*, 2017; 125(S6):470-476.
12. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-nomicrocítico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-nomicrocítico.html> (Acceso enero 2021).
13. Travis WD, Brambilla E, Nicholson A, Yatabe Y, Austin J, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology* 2018, Volume 10, Issue 9, 1243-1260. DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
14. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
15. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346:92-98.
16. Scagliotti, F. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-4291.
17. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(1):3-17.
18. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017; 35(30):3484-15.
19. Ficha Técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf. (Acceso: febrero 2021).
20. Ficha técnica de Yervoy® (ipilimumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_es.pdf. (Acceso febrero 2021).
21. European Public Assessment Report (EPAR). Nivolumab - Procedimiento N°: EMEA/H/C/WS1783. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1783-epar-assessment-report-variation_en.pdf. (Acceso febrero 2021).
22. 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.
23. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Güntürkün M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(21):2040-51.
24. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(24):2542-50.
25. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10; 27(8):1227-34.
26. Ficha técnica de bevacizumab (Avastin®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
27. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, Zielinski C, Vansteenkiste J, Manegold C et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(1):64-70.
28. Brahmer JR, Pardoll DM. Immune checkpoint inhibitors: making immunotherapy a reality for the treatment of lung cancer. *Cancer Immunology Research* 2013; 1:85-91.
29. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22, 198-211.
30. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, O'Brien ME, von Plessen C, Barata F, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014 Oct; 15(11):1254-62. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70402-4. Epub 2014 Sep 14. PMID: 25232001.
31. Grossi F, Aita M, Defferrari C et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *Oncologist* 2009; 14: 497–510.
32. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar; 13(3):247-55. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70063-3. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22341744.
33. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823-33.
34. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1600–1609.
35. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019; 37 (7):537-46.
36. Spigel DR, De Marinis F, Giaccone G, et al. IMpower110: interim OS analysis of phase III study of Atezolizumab vs platinum-based

- chemotherapy as 1L treatment in PD-L1-selected NSCLC. LBA78. ESMO 2019. *Ann Oncol* 2019; 30(Suppl 5): v851–v934.
37. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1819–1830.
 38. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
 39. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-301
 40. Cappuzzo F, McCleod M, Hussein M, et al. LBA53. IMpower130: Progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomized phase 3 study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or without atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in advanced non-squamous NSCLC. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl. 8):mdy424.065.
 41. European Public Assessment Report Variación 43 de pembrolizumab (Keytruda®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf. (Acceso febrero 2021).
 42. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(14): 1505–1517.
 43. European Public Assessment Report de Tecentriq® (atezolizumab). Variación II/007/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/tecentriq-h-c-004143-ii-0007-g-epar-assessment-reportvariation_en.pdf.
 44. Reck M, Mok TSK, Nishio M et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 387–401.
 45. European Public Assessment Report de Tecentriq® (atezolizumab). Variación II/019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 46. West H, McCleod M, Hussein M et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 924–937.
 47. Nishio M, Barlesi F, West H, Ball S, Bordoni R, Cobo M, et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. *J Thorac Oncol*. 2021 Apr;16(4):653-664. doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.025. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333328.
 48. Frederickson AM, Arndorfer S, Zhang I, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network metaanalysis. *Immunotherapy* 2019;11:407-28.
 49. Halmos B, Burke T, Kalyvas C, Insinga R, Vandormael K, Frederickson A, Piperdi B. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Pembrolizumab + Chemotherapy vs. Nivolumab + Ipilimumab as First-Line Therapies in Patients with PD-L1 TPS $\geq 1\%$ Metastatic NSCLC. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 4;12(12):3648. doi: 10.3390/cancers12123648. PMID: 33291810; PMCID: PMC7762014.
 50. Cetin K, Ettinger DS, Hei Y, O'Malley CD. Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol* 2011;3:139-48. 10.2147/CLEP.S17191.
 51. Jotte R, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodríguez-Abreu D, Hussein M, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *J Thorac Oncol*. 2020 Aug;15(8):1351-1360. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.028.
 52. Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, et al. Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3449-57.
 53. Jotte R, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, et al. IMpower131: Final OS Results of Carboplatin + Nab-Paclitaxel +/- Atezolizumab in Advanced Squamous NSCLC. Abstract OA14.02. Barcelona, Spain: IASLC 20th Annual World Conference on Lung Cancer, 2019.
 54. European Public Assessment Report de Keytruda® (pembrolizumab). Variación II/0060. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 55. Mazieres J, Kowalski D, Luft A et al. Health-related quality of life with carboplatin-paclitaxel or nab-paclitaxel with or without pembrolizumab in patients with metastatic squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(3): 271–28.
 56. Zhang Y, Zhou H, Zhang L. Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: anti-PD-1 or anti-PD-L1?. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):135.
 57. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(11):2901-2905.
 58. European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>.
 59. European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards>

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Pulmón.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.