INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-392/V1/07082025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea de adultos con mesotelioma pleural maligno no epitelioide irresecable

Fecha de publicación: 07 de agosto de 2025

Índice

Introducción 1
Pembrolizumab (Keytruda®)(8,21) 3
Farmacología(21) 3
Eficacia(8) 3
Ensayo KEYNOTE-483(22) 3
Resultados 5
Análisis de subgrupos 7
Seguridad(8) 7
Discusión 9
Conclusión 13
Grupo de expertos 15
Anexo 16
Referencias 23

Introducción

El mesotelioma es una neoplasia que se localiza en el tejido que reviste el tórax, el abdomen y en la superficie externa de los órganos internos (mesotelio). La más frecuente de ellas es la que se produce en el tejido pleural, representando en torno al 70% de los mesoteliomas, y se conoce como mesotelioma pleural maligno (MPM)(1). En la quinta edición de la clasificación de tumores torácicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicada en 2021, se eliminó el adjetivo “maligno” de la clasificación de todos los mesoteliomas localizados y difusos, ya que se considera que todos los mesoteliomas son de naturaleza maligna(2). Sin embargo, a lo largo del presente informe se utilizará la nomenclatura “mesotelioma pleural maligno”, ya que es la empleada en la indicación autorizada que nos ocupa.

El MPM es una enfermedad rara con una incidencia mundial de unos 2,1 casos/100.000 habitantes-año, con una incidencia menor en España (0,54 casos/100 000 habitantes-año) cuyo desarrollo se ha relacionado directamente con la exposición previa al asbesto o amianto, normalmente en el ámbito laboral, por lo que se considera una enfermedad profesional(1). Afecta mayoritariamente a hombres a partir de los 60-70 años, ya que existe un periodo de latencia

prolongado (15-67 años) desde la exposición hasta el desarrollo de la enfermedad(1,3,4). Este periodo de latencia implica que, a pesar de la actual prohibición del uso de asbestos en España desde 2002, se han continuado detectado casos: en 2022 se diagnosticaron 595 nuevos casos de mesotelioma y fallecieron 499 personas a causa de este tipo de tumores((5)). Sin embargo, en los últimos años la tasa de incidencia por cada 100 000 habitantes/año en los países desarrollados ha iniciado una tendencia descendente(4,6,7).

En España existe un aumento progresivo de la mortalidad por mesotelioma, de 491 casos en el periodo de 1976 al 1980 hasta los 1391 que se estima entre 2016-2020 (264 casos/año), un 60% más que hace 30 años(1). Se trata, por tanto, de un tipo de cáncer poco frecuente, localmente invasivo y de carácter muy agresivo, con una mediana de supervivencia menor a los 24 meses y una tasa de supervivencia inferior al 10% a los 5 años con los tratamientos actualmente disponibles(8–10).El sexo es un factor pronóstico conocido, ya que varios estudios han encontrado que las tasas de supervivencia son mayores en mujeres que en varones(4,11).

Aunque el principal factor desencadenante es la exposición a los asbestos, se ha observado que determinadas mutaciones germinales en el gen *BAP1* podrían comportarse como factores condicionantes de la enfermedad(12).

Desde el punto de vista histológico, el MPM es una neoplasia heterogénea, donde la mayoría de los casos (50%-70%) corresponden al subtipo epitelioide, el 7-20% son sarcomatoides y el resto, bifásicos. Esta clasificación en subtipos histológicos tiene un gran impacto en el pronóstico y tratamiento de pacientes con MPM(13,14). La histología sarcomatoide se asocia a un peor pronóstico(1,15,16).

El MPM es un tipo de tumor en el que, por sus características, es difícil de aplicar el actual sistema de estadificación TNM así como la valoración de la respuesta a los tratamientos, por lo que se han propuesto criterios RECIST modificados y adaptados al MPM (criterios mRECIST(17)). Todas estas características hacen que, de forma genérica, se recomiende que los pacientes con un diagnóstico de MPM sean remitidos a centros con experiencia multidisciplinar y cierto volumen de casos, especialmente cuando se plantea un tratamiento radical(11).

Tras el diagnóstico pueden darse dos escenarios, que la enfermedad sea resecable o que no lo sea:

- Enfermedad resecable: aunque que la resección completa macroscópica sigue siendo considerada como una de las opciones terapéuticas dentro de un tratamiento multimodal, cada vez se cuestiona más el beneficio real de la cirugía en esta enfermedad y si los beneficios se relacionan con potenciales sesgos de selección de pacientes. Actualmente, carecemos de un estudio prospectivo en el que se demuestre que la cirugía aumente la supervivencia global. Además, se trata de un proceso quirúrgico que implica una pleuro-neumonectomía extrapleural o bien una pleurectomía/decorticación extendida con cierta morbimortalidad(18). La localización y la relación del tejido con los diferentes órganos hace difícil que puedan obtenerse márgenes libres de la enfermedad. Esta opción se limita a los pacientes con estadios I-III.
- Enfermedad no resecable: situación en la que se diagnostican la mayoría de los casos, considerándose irresecable tanto por el estadio de la enfermedad como por la edad y presencia de comorbilidades del paciente, por lo que el tratamiento en estos pacientes es sistémico. En determinadas situaciones (p.ej., pacientes con dolor), la radioterapia se puede considerar como tratamiento paliativo(11).

En pacientes no aptos para cirugía citorreductora con intención radical y candidatos a un enfoque no quirúrgico, la quimioterapia con pemetrexed y platino ha sido el tratamiento estándar en primera línea. La última actualización de la guía ESMO recomienda el uso de terapia sistémica para todos los pacientes con ECOG 0-2, y se recomienda uno de los siguientes esquemas de tratamiento en primera línea: hasta 6 ciclos de pemetrexed y cisplatino (I,A) (o alternativamente carboplatino), bevacizumab+platino + pemetrexed (I,A), o nivolumab+ipilimumab hasta 2 años (I,A). Por el momento, la guía ESMO no incluye recomendaciones de uso para pembrolizumab+QT (11).

Los pacientes con MPM presentan una alta carga sintomática (dolor, fatiga, etc.), así como tasas elevadas de presarcopenia y desnutrición, factores que afectan negativamente la calidad de vida y la actividad física(1,11). Asimismo, según una revisión reciente, estos pacientes presentan de forma frecuente ansiedad y sentimientos de rabia, aislamiento y culpa por el origen laboral de su enfermedad(19,20). Un estudio encontró asociación entre una mala calidad de vida y una menor supervivencia en pacientes con MPM(20). Dado que el tratamiento sistémico para el MPM no se considera curativo, el mantenimiento de los cuidados paliativos y de apoyo resulta fundamental para preservar una calidad de vida adecuada durante la evolución de la enfermedad(11).

Pembrolizumab (Keytruda®)(8,21)

El presente informe analiza la indicación de pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea de adultos con mesotelioma pleural maligno no epitelioide irresecable.

También cuenta con otras indicaciones en diversos tipos de cáncer: melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma de Hodgkin clásico, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células renales, carcinoma de esófago, cáncer de mama triple negativo, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, carcinoma de vías biliares y diversos tumores sólidos con MSI-H/dMMR (21).

Se presenta en forma de viales de concentrado para solución para perfusión de 100 mg/4 ml. La dosis recomendada en adultos es de 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. No se recomiendan reducciones de la dosis de pembrolizumab, si bien el tratamiento se debe suspender temporal o definitivamente para controlar los eventos adversos tal y como se describe en su ficha técnica. Cuando se administra en combinación con quimioterapia intravenosa, se debe administrar primero pembrolizumab. Para utilizar en combinación con un platino y pemetrexed se deben consultar sus respectivas fichas técnicas.

Farmacología(21)

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

Eficacia(8)

Ensayo KEYNOTE-483(22)

El ensayo KEYNOTE-483 fue un estudio de fase II/III, abierto, multicéntrico, aleatorizado, realizado en pacientes con MPM con enfermedad avanzada y/o metastásica irresecable para estudiar el tratamiento de primera línea en este escenario. Este ensayo se diseñó inicialmente como un ensayo de fase II en el que los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción 1:1:1 al brazo A (QT), al brazo B (pembrolizumab + QT) o al brazo C (pembrolizumab en monoterapia). Posteriormente, tras el análisis intermedio, el brazo C fue suspendido por recomendación del comité de monitorización de datos. El estudio se ajustó para ser un estudio de fase III en el que los pacientes se asignaron aleatoriamente en una proporción 1:1 al brazo A (QT) o al brazo B (pembrolizumab + QT) (ver figura A1 en el anexo).

Se incluyeron pacientes adultos con las siguientes características:

- MPM confirmado histológicamente, con enfermedad avanzada y/o metastásica irresecable mediante terapias estándar.
- Presencia de enfermedad radiológicamente documentada. Al menos una localización de la enfermedad debía ser medible unidimensionalmente según mRECIST o RECIST 1.1.
- Candidatos a recibir quimioterapia estándar con pemetrexed y cisplatino (o carboplatino previa aprobación) y no presentaban contraindicaciones para la quimioterapia estándar.
- Disponían de un bloque tumoral celular de su tumor primario o metastásico.
- Estado funcional ECOG 0 ó 1.
- No haber recibido QT previa para ningún estadio de la enfermedad avanzada/metastásica. Los pacientes que hubieran recibido QT sistémica (neo)adyuvante previa basada en cisplatino debían haber recibido la última dosis de QT al menos 12 meses antes.
- No haber recibido terapia dirigida de moléculas pequeñas, inmunoterapias y terapias virales, terapias biológicas e inhibidores de la angiogénesis para la enfermedad avanzada/metastásica, o cualquier inmunoterapia previa para cualquier estadio de la enfermedad.
- No haber recibido radioterapia previa en el tórax a menos que se haya demostrado una clara progresión de la enfermedad y se haya confirmado.

Se excluyeron del ensayo los pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios, entre otros:

- Tenían metástasis activas conocidas en el SNC y/o meningitis carcinomatosa.
- Habían padecido afecciones cardiovasculares no tratadas y/o no controladas y/o tenían disfunción cardiaca sintomática (incluidas arritmias ventriculares cardiacas que requerían medicación, antecedentes de defectos de la conducción auriculoventricular de segundo o tercer grado) o habían tenido angina de pecho inestable, insuficiencia cardiaca congestiva o infarto de miocardio en el año anterior. Los participantes con antecedentes cardíacos significativos, incluida la hipertensión, aunque estén controlados, deben haber tenido una FEVI ≥50%.
- Tenía un diagnóstico de inmunodeficiencia o estaba recibiendo terapia sistémica con esteroides (a dosis superiores a 10 mg de prednisona o equivalente) o cualquier otra forma de terapia inmunosupresora en los 7 días anteriores a la primera y cualquier dosis del tratamiento del ensayo.
- Tenía una enfermedad autoinmune activa que ha requerido tratamiento sistémico en los últimos 3 años (con agentes modificadores de la enfermedad, corticosteroides o fármacos inmunosupresores) o antecedentes de trasplante alogénico.
- Haber recibido una vacuna viva en los 30 días anteriores al inicio previsto del tratamiento del estudio.
- Dolor tumoral grave/incontrolable que requiriera radiación antes de iniciar la terapia sistémica.
- Tenía evidencia de enfermedad pulmonar intersticial o historia conocida o cualquier evidencia de neumonitis no infecciosa activa.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir pembrolizumab más QT (cisplatino+pemetrexed), o QT. Dicha aleatorización se estratificó por subtipo histológico (epitelioide vs. otros subtipos histológicos).

Pembrolizumab se administró a dosis de 200 mg cada 3 semanas (Q3W) hasta 35 ciclos (2 años), mientras que cisplatino se administró a dosis de 75 mg/m2 Q3W, y pemetrexed a dosis de 500 mg/m2 Q3W, en ambos casos hasta 6 ciclos. En aquellos casos en los que se aprobó el uso de carboplatino en lugar de cisplatino, se administró a dosis de área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) 5-6 mg/ml min.

El objetivo principal del ensayo fue evaluar si pembrolizumab mejora la supervivencia global cuando se añade a la quimioterapia estándar en MPM, mediante la variable principal de SG, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Entre los objetivos secundarios del ensayo, se incluyeron:

- Evaluar si pembrolizumab mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) según mRECIST cuando se añade a la quimioterapia estándar en MPM. Se midió mediante la variable secundaria PFS, que se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. La SLP fue evaluada por un comité de revisión independiente ciego (BICR).
- Evaluar la actividad antitumoral del pembrolizumab en pacientes que reciben quimioterapia estándar, incluyendo la tasa de respuesta objetiva (TRO) (respuesta completa (RC) y parcial (RP)), siguiendo los criterios mRECIST.
- Evaluar el tiempo hasta el deterioro (TTD) en la puntuación de salud global/calidad de vida (GHS/QoL), función física y 3 síntomas comunes del MPM para pembrolizumab en combinación con quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola. El TTD se definió como el tiempo hasta el primer deterioro de ≥ 10 puntos, confirmado mediante una visita posterior, en tos (EORTC QLQ-LC13 ítem 31), dolor torácico (EORTC QLQ-LC13 ítem 40), disnea (EORTC QLQ-C30 ítem 8), puntuación de GHS/QoL (EORTC QLQ-C30 ítems 29 y 30), o función física (EORTC QLQ-C30 ítems 1-5).

En la enmienda 4 del protocolo, la mediana de SG para el brazo A se modificó a 16 meses. Por tanto, para detectar un aumento hasta 22,9 meses (HR= 0,70) en el brazo B con una potencia aproximada del 90% y un nivel de significación bilateral del 0,05, se requería observar un mínimo de 334 eventos entre los dos brazos de tratamiento. Se planificó una inclusión total de 430 pacientes durante un periodo de reclutamiento de 34 meses y un seguimiento de 31 meses. Asumiendo que 10 pacientes se retirarían prematuramente, el tamaño muestral final de pacientes aleatorizados fue de 440 (220 por brazo). Considerando los 40 pacientes incluidos en los brazos A y B e incorporados al análisis intermedio (AI) de la fase II del estudio, así como los 40 pacientes reclutados en el brazo C antes de su cierre, se planificó incluir un total de 520 pacientes en el estudio (incluyendo la cohorte de fase II y la de fase III). En la fase III del ensayo, se planificó realizar el AI aproximadamente 11 meses después de la aleatorización del último paciente. En dicho AI, se evaluaron de forma provisional la SG y la SLP, así como de forma definitiva la TRO. El análisis final se planificó para realizarse una vez se hubieran registrado aproximadamente 334 fallecimientos (en torno a los 65 meses desde la aleatorización del primer paciente). En este análisis final se realizaron los análisis definitivos tanto de la SG como de la SLP.

Se planificaron análisis de subgrupos y del efecto de los factores basales para las siguientes variables de clasificación: región geográfica (UE frente a no UE); ECOG PS en la aleatorización (0 frente a 1); elección inicial de quimioterapia con platino (cisplatino, carboplatino); PD-L1 CPS (positivo frente a negativo); categoría de edad (<65 años, ≥65 años) (<65 años, 65-74, 75-84, ≥85 años); sexo (femenino, masculino); raza (blanca, todas las demás); antecedentes de tabaquismo (nunca, actual/antiguo); subtipo histológico (epitelioide frente a otros subtipos). La consistencia del efecto del tratamiento se evaluó descriptivamente. Si el número de participantes en una categoría de una variable de subgrupo era inferior al 10% de la población ITT de fase III, no se podía realizar el análisis de subgrupos para esa categoría.

Resultados

Se aleatorizaron 420 pacientes a la cohorte de la fase III (222 pacientes al brazo experimental y 218 al brazo control). El 75,7% de los pacientes eran hombres. La edad mediana fue de 70,0 años (rango 28-87), y el 76,6% tenían 65 años o más. El 68,9% de los pacientes fueron reclutados en centros de la Unión Europea, mientras que el resto provenían de centros de América del Norte. La mayoría de los pacientes (78,9%) eran de raza blanca.

El subtipo histológico predominante fue el epitelioide, que representó el 78,4% de los casos, seguido por los tipos mixto/bifásico (13,9%), sarcomatoide (6,8%) y otros subtipos (0,9%). En total, 95 pacientes (21,6%) presentaban un subtipo histológico diferente del epitelioide. En relación con la expresión de PD-L1, el 59,8% de los participantes presentaban un CPS ≥1, el 30,2% tenían un CPS < 1, y en el 3,0% esta información era desconocida. El test de PD-L1 no se realizó en el 7,0%

de los casos. Respecto al estado funcional según la escala ECOG, el 53,2% de los pacientes presentaban un ECOG 1 al inicio del estudio, mientras que el resto de los pacientes presentaba un ECOG 0.

Entre los tratamientos previos recibidos, la radioterapia había sido aplicada en el 5,7% de los pacientes, mientras que el 9,3% se habían sometido a cirugía, y el 2,7% había recibido tratamiento (neo)adyuvante. Respecto al tipo de agente de platino utilizado en la quimioterapia, el 44,1% de los pacientes recibió únicamente cisplatino, el 40,9% recibió carboplatino, y el 13,4% recibió tratamiento primero con cisplatino y después se le cambió el tratamiento a carboplatino.

En la subpoblación de pacientes con histología no epitelioide, se incluyeron 46 pacientes en el brazo experimental y 49 en el brazo control. La mayoría de los pacientes eran hombres (83,2%), con una mediana de edad de 71,0 años (rango 48-85), y el 75,8% tenía 65 años o más. El 85,3% eran de raza blanca y el 55,8% tenía un estado funcional según la escala ECOG de 1. El 6,3% había recibido radioterapia previa, mientras que el 10,5% había sido sometido a cirugía mayor previa. Ningún paciente había recibido quimioterapia neoadyuvante previa. El 46,3% recibió solo cisplatino, el 41,1% solo carboplatino, y el 11,6% cambió de cisplatino a carboplatino.

- **Supervivencia global (SG) (población ITT)**

A la fecha del corte de datos para el análisis final (16 de septiembre de 2022), la mediana de seguimiento era de 17 meses (rango: 0,8-60,3), se produjeron menos eventos en el brazo pembrolizumab (167 [75,2%]) que en el brazo control (175 [80,3%]). La mediana de SG fue de 17,3 meses (IC 95%: 14,4; 21,3) en el brazo de pembrolizumab y de 16,1 meses (IC 95%: 13,1; 18,2) en el brazo control, con un HR de 0,79 (IC 95%: 0,64; 0,98; p=0,0162, estadísticamente significativo) para pembrolizumab respecto al brazo control. La gráfica Kaplan-Meier muestra que las curvas de SG en la población ITT discurren de forma prácticamente paralela hasta los 18 meses y a partir de ahí se separan a favor de pembrolizumab.

- **Supervivencia libre de progresión (SLP) según criterios mRECIST (población ITT)**

A la fecha del corte de datos para el análisis final, se produjeron más eventos en el brazo pembrolizumab (190 [85,6%]) que en el brazo control (166 [76,1%]). La mediana de SLP fue de 7,1 meses (IC 95%:6,9; 8,1) en el brazo de pembrolizumab y de 7,1 meses (IC 95%: 6,8; 7,7) en el brazo control, con un HR de 0,80 (IC 95%: 0,65; 0,99; p=0,0194, estadísticamente significativo) para pembrolizumab respecto al brazo control. La gráfica Kaplan-Meier muestra que las curvas de SLP en la población ITT discurren de forma paralela hasta los 9 meses y a partir de ahí se separan a favor de pembrolizumab.

- **Tasa de respuesta objetiva (TRO) (población ITT)**

A la fecha del corte de datos para el análisis intermedio (30 de julio de 2021), 16 pacientes en el brazo de pembrolizumab presentaron una respuesta objetiva. La TRO fue del 52,3% (IC 95%: 45,5%; 59,0%). En el brazo control, la TRO fue del 28,9% (IC 95%: 23,0%; 35,4%), con 63 respuestas objetivas. La diferencia absoluta en la TRO entre ambos grupos fue del 23,5% (IC 95%: 14,6; 32,0), a favor de la combinación con pembrolizumab. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p unilateral < 0,00001).

- **Calidad de vida relacionada con la salud**

Respecto de los resultados de la escala EORTC QLQ-C30/LC13, la combinación con pembrolizumab no demostró retrasar el tiempo hasta el deterioro (TTD) en las puntuaciones de salud global/calidad de vida (GHS/QoL), funcionamiento físico ni en el desenlace compuesto de tos, dolor torácico o disnea, en comparación con la quimioterapia sola. El cambio desde el valor basal hasta la semana 15 en otras escalas del cuestionario EORTC QLQ-C30 y del EORTC QLQ-LC13 se mantuvo, en general, estable en ambos grupos de tratamiento, con pocas excepciones, y no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos.

En la semana 15, el cambio medio ajustado desde el valor basal en la escala EQ-5D-5L VAS también fue similar en ambos grupos de tratamiento.

Análisis de subgrupos

Aunque el subtipo histológico fue un factor de estratificación de la aleatorización, el análisis de subgrupos basado en la histología no se ajustó por multiplicidad, por lo que los resultados han de interpretarse con precaución.

- **Histología no epitelioide (n=95):**
  - SG en la subpoblación con histología no epitelioide

A la fecha del corte de datos, se produjeron menos eventos en el brazo pembrolizumab (37 [80,4%]) que en el brazo control (44 [89,8%]). La mediana de SG fue de 12,3 meses (IC 95%:8,7; 21,2) en el brazo de pembrolizumab y de 8,2 meses (IC 95%: 5,8; 9,8) en el brazo control, con un HR de 0,57 (IC 95%: 0,36; 0,89) para pembrolizumab respecto al brazo control. La gráfica Kaplan-Meier muestra que las curvas de SG se separan a favor de pembrolizumab prácticamente desde el inicio.

  - SLP en la subpoblación con histología no epitelioide

En cuanto a la SLP en esta subpoblación, se produjeron 36 (78,3%) eventos en el brazo pembrolizumab y 38 (77,6%) en el brazo control. La mediana de SLP fue de 7,1 meses (IC 95%: 4,5; 9,8) en el brazo de pembrolizumab y de 4,5 meses (IC 95%:4,0; 6,4) en el brazo control, con un HR de 0,47 (IC 95%: 0,29; 0,77) para pembrolizumab respecto al brazo control.

- **Histología epitelioide (n=345):**
  - SG en la subpoblación con histología epitelioide

A la fecha del corte de datos, se produjeron menos eventos en el brazo pembrolizumab (130 [73,9%]) que en el brazo control (131 [77,5%]). La mediana de SG fue de 19,8 meses (IC 95%: 16,0; 22,2) en el brazo de pembrolizumab y de 18,2 meses (IC 95%: 16,0; 20,4) en el brazo control, con un HR de 0,89 (IC 95%: 0,70; 1,13) para pembrolizumab respecto al brazo control. La gráfica Kaplan-Meier muestra que las curvas de SG discurren de forma prácticamente paralela hasta el mes 15 aproximadamente, y después se separan a favor de pembrolizumab salvo un cruzamiento en el mes 40 aproximadamente cuya interpretación es difícil por el bajo número de pacientes supervivientes en ese momento.

  - SLP en la subpoblación con histología epitelioide

En la subpoblación con histología epitelioide, a fecha del corte de datos se había producido más eventos de progresión o muerte en el brazo de pembrolizumab que en el brazo control (154 [87,5%] vs. 128 [75,7%]). La mediana de SLP fue de 7,1 (IC95%: 6,9;8,1) meses en el brazo de pembrolizumab y de 7,4 meses (IC 95%: 6,9; 8,3) en el brazo control, con un HR de 0,92 (IC 95%: 0,73; 1,17).

Seguridad(8)

Los datos de seguridad que respaldan la solicitud de autorización de comercialización de pembrolizumab en combinación con QT en pacientes adultos con MPM proceden del ensayo pivotal KEYNOTE-483.

Los análisis de seguridad se basaron en la población APaT, que incluyó a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la intervención del estudio. Los participantes fueron analizados según la intervención del estudio que recibieron.

En el brazo pembrolizumab (N=241), la duración mediana del tratamiento fue de 211,0 días, con un rango que fue de 1 a 767 días, mientras que en el brazo de QT (N=232), la duración mediana fue de 107,0 días, con un rango de 1 a 192 días.

- EA frecuentes

Prácticamente la totalidad de los pacientes de ambos brazos de tratamiento tuvo algún EA durante el ensayo (96,3% vs. 91,4% para los brazos de pembrolizumab y comparador). Los EA más frecuentes (≥30% en alguno de los brazos de tratamiento) fueron fatiga (61,4% vs. 60,8% para los brazos de pembrolizumab y comparador, respectivamente); náuseas (53,1% frente a 47,0%); estreñimiento (32,0% frente a 22,0%) y diarrea (30,7% frente a 14,7%).

En particular, se observó una diferencia numérica en las tasas de incidencia de ≥ 10% entre el brazo experimental y el brazo control para la diarrea, la pirexia (22,4% vs. 9,9%), el prurito (16,6% vs. 4,7%) y la artralgia (11,2% vs. 0,9%).

- EA grado 3

Las tasas de incidencia de EA de grado ≥ 3 fueron del 44,0% en el brazo experimental frente a 30,2% en el brazo control. Los EA de grado ≥ 3 notificados con más frecuencia incluyeron fatiga (7,5% vs. 7,8%), neutropenia febril (5,8% vs. 1,3%), anemia (2,9% vs. 0,0%), disnea (2,5% vs. 5,2%) y disminución del recuento de neutrófilos (0,8% vs. 0,0%).

En el 30,7% y el 16,8% de los pacientes se notificó un EA de grado ≥ 3 que se relacionó con el tratamiento del estudio. Los EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento y notificados con más frecuencia incluyeron fatiga (7,1% vs. 6,0%), neutropenia febril (5,0% vs. 1,3%), anemia (2,5% vs. 0,0%) y disminución del recuento de neutrófilos (0,8% vs. 0,0%).

- EA graves

El 40,2% de los pacientes del brazo pembrolizumab y el 19,0% de los pacientes del brazo comparador tuvieron al menos un EA considerado grave. Los EA graves (SAE, por sus siglas en inglés) notificados con mayor frecuencia (≥ 2%) fueron neutropenia febril (5,0% vs. 1,3%), neumonía (4,1% vs. 2,2%), diarrea (3,3% vs. 1,3%), neumonitis (3,3% vs. 0,0%), anemia (2,9% vs. 0,0%), sepsis (2,9% vs. 0,9%), disminución del recuento de plaquetas (2,5% vs. 0,4%), dolor abdominal (2,1% vs. 0,9%), embolismo (2,1% vs. 2,6%), náuseas (2,1% vs. 0,4%), pirexia (2,1% vs. 0,9%) y vómitos (2,1% vs. 0,0%).

En el 27,8% y el 8,2% de los pacientes se notificó un SAE que se relacionó con el tratamiento del estudio. Los SAE relacionados con el tratamiento del estudio más frecuentes (y con una diferencia de frecuencia entre brazos ≥ 2%) fueron la neutropenia febril (4.1% vs. 1.3%), la neumonitis (3.3% vs. 0,0%) y la diarrea (2,9% vs. 0.9%).

- Muertes

Un total de 17 pacientes (7.1%) del brazo experimental presentaron EA fatales, frente a 5 pacientes (2.2%) del brazo control. Al ajustar por el tiempo de exposición al tratamiento, estas cifras corresponden a 0.74 frente a 0.52 eventos por cada 100 persona-mes, respectivamente.

En cuanto a los eventos adversos fatales considerados relacionados con el tratamiento, se notificaron en 7 pacientes (2.9%) del brazo experimental y en 2 pacientes (0.9%) del brazo control. Tras el ajuste por exposición, la tasa fue de 0,33 y 0,21 eventos/100 persona-mes, respectivamente. Los EA fatales relacionados con el tratamiento en el brazo experimental fueron sepsis (3 pacientes) y paro cardíaco, disnea, neutropenia febril y muerte súbita (un paciente cada uno), mientras que se detectó un evento adverso fatal relacionado con el tratamiento de sepsis y otro de infarto de miocardio en el brazo control.

- Discontinuaciones y modificaciones de dosis

Debido al diseño de la base de datos, en el estudio KEYNOTE-483 solo se recopilaron las discontinuaciones relacionadas con los SAE (independientemente de la causalidad) y las debidas a EA relacionados con el fármaco.

Los eventos que resultaron en la discontinuación de cualquier intervención del estudio se reportaron en el 34.4% de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 17.2% del grupo de quimioterapia. Los eventos más comúnmente reportados que llevaron a la discontinuación de cualquier intervención del estudio (incidencia ≥3%) fueron: fatiga (5.8%),

náuseas (3.7%) y neumonitis (3.3%) en el grupo de pembrolizumab; y fatiga (3.9%), náuseas (3%) y tinnitus (3%) en el grupo de quimioterapia.

- EA de laboratorio

El porcentaje de pacientes con EA de laboratorio reportadas con mayor frecuencia fue, en general, similar entre el grupo de pembrolizumab en combinación y el grupo de quimioterapia. Los EA de laboratorio de grado 3 a 4 más frecuentes fueron generalmente comparables entre ambos grupos, con excepción de los siguientes eventos, que se reportaron con mayor frecuencia en el grupo de pembrolizumab: anemia (22,1% vs 12.4%), leucocitos disminuidos (16.2% vs 7.5%), linfocitos disminuidos (25.7% vs 14.9%), neutrófilos disminuidos (27.4% vs 18.6%) y potasio disminuido (8.1% vs 0%).

- EA de especial interés

Se consideraron EA de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés), los EA inmunomediados (EAIM) y las reacciones a la perfusión causalmente asociadas a pembrolizumab.

El 26,6% y el 6,9% de los pacientes de los brazos experimental y control, respectivamente, tuvo al menos un AESI. Los AESI más frecuentes (frecuencia ≥2% en alguno de los brazos) fueron hipotiroidismo (9,1% vs. 1,7%), reacciones a la infusión (5.8% vs. 1,7%), neumonitis (5.0% vs. 0,0%), reacciones cutáneas graves (2.9% vs. 1,3%) y colitis (2.5% vs. 0,0%).

La mayor parte de los AESI en el brazo pembrolizumab fueron de grado 2 y aproximadamente el 60% se resolvió. No se produjeron muertes debidas a AESI. No se ha identificado ningún nuevo EAIM asociado con pembrolizumab.

Discusión

El MPM es una enfermedad neoplásica poco frecuente, cuyo desarrollo está directamente relacionado con la exposición al amianto. A pesar de que en nuestro entorno su uso está prohibido, el desarrollo del MPM cursa con un retraso de décadas desde la exposición, por lo que se estima que en los próximos años se seguirán detectando casos de MPM en nuestro entorno.

Este tipo de tumor, tradicionalmente asociado a un mal pronóstico, contaba hasta hace pocos años con opciones muy limitadas de tratamiento en primera línea en casos de enfermedad irresecable, siendo el esquema de cisplatino más pemetrexed el abordaje más destacado. Desde 2021, se ha autorizado también como opción en primera línea un tratamiento basado en doble inmunoterapia con nivolumab e ipilimumab.

En cuanto a las características del ensayo pivotal y su validez externa, la población del estudio KEYNOTE-483 comprendió únicamente pacientes adultos con una mediana de edad de 70 años, con un rango de 28 a 87 años. Aunque se requirió que los pacientes tuvieran un diagnóstico histológicamente confirmado de MPM, en el protocolo del estudio no se especificó el procedimiento diagnóstico; sin embargo, se reconoce que las guías actuales identifican la toracoscopía con biopsia confirmatoria como la metodología preferida. Sólo se incluyeron sujetos con enfermedad avanzada y/o metastásica irresecable, no operables mediante terapias estándar. Se incluyeron pacientes candidatos a recibir quimioterapia con cisplatino o carboplatino, aunque la población puede considerarse algo más seleccionada que la de pacientes en la práctica clínica debido a la exclusión de pacientes con ECOG ≥ 2 (situación por otra parte habitual en los ensayos oncológicos)(23). Los criterios de inclusión y exclusión parecen, en general, apropiados para reclutar una población representativa de la enfermedad irresecable en adultos. Las características basales estuvieron en general balanceadas, salvo una mayor proporción de pacientes menores de 65 años en el grupo control (28,0% vs 18,9%), y mayor proporción de pacientes en el rango entre 65 y 74 años en el grupo experimental (52,3% vs 43,6%). Predominaron los varones (75,7%), con mediana de edad de 70 años. Los pacientes mayores de 75 años estuvieron igualmente distribuidos (27,9% vs 27,1%). La histología epitelioide fue la más prevalente (78,4%), y la exposición al asbesto estuvo presente en el 57.7%. La expresión de PD-L1 fue diversa (CPS≥1 en 59,8%; CPS<1 en 30,2%). El uso de platino (cisplatino y carboplatino)

fue similar en ambos grupos. En general, la población del ensayo se puede considerar representativa de la población de pacientes con MPM irresecable en nuestro medio.

La SG fue seleccionada como criterio principal de valoración. La elección de una variable final de tanto peso como la SG como variable principal del ensayo mitiga el posible sesgo derivado del carácter abierto del estudio pivotal.

El brazo comparador incluyó quimioterapia con pemetrexed y platino. Este esquema representa una opción válida en este contexto clínico, aunque la combinación de inmunoterapia con nivolumab + ipilimumab ha demostrado superioridad en SG frente a quimioterapia, especialmente en MPM no epitelioide(24,25). Sin embargo, el estudio KEYNOTE-483 inició el reclutamiento en 2016, cuando la combinación nivolumab + ipilimumab no estaba aprobada, por lo que el comparador utilizado en el ensayo es aceptable.

Inicialmente, el estudio fue diseñado como un ensayo fase II con asignación 1:1:1 a brazo A (QT), B (pembrolizumab + QT) y C (pembrolizumab en monoterapia). Tras el análisis intermedio, el brazo C fue suspendido por recomendación del comité de monitorización de datos, debido a la baja tasa de control de la enfermedad en dicho brazo de tratamiento. El estudio pasó a fase III con aleatorización 1:1 entre los brazos A y B. Sólo se utilizó el subtipo histológico como factor de estratificación, aunque el centro también fue considerado en el algoritmo de minimización. El sexo, pese a ser un factor pronóstico conocido(4), no fue incluido en la estratificación.

Con una mediana de seguimiento de 17 meses (rango: 0,8 a 60,3), el análisis por ITT demostró una superioridad estadísticamente significativa del tratamiento combinado con pembrolizumab frente al control en la variable principal de SG (HR=0,79; IC 95%: 0,64-0,98; p=0,0162; SG mediana: 17,3 meses [IC 95%: 14,4-21,3] para el grupo experimental y 16,1 meses [IC 95%: 13,1,18,2] para el grupo control). No obstante, dado que la separación de las curvas de Kaplan-Meier ocurre a los 18 meses y que la diferencia en cuanto a las medianas fue escasa, la relevancia clínica del beneficio en la población ITT parece limitada en términos absolutos.

Entre las variables secundarias, el HR para la SLP alcanzó significación estadística (HR=0,80; IC95%: 0,65-0,99; p=0,0194), así como la TRO evaluada por el BICR: 52,3% (IC95%: 45,5-59,0) para el brazo de pembrolizumab vs 28,9% (IC95%: 23,0-35,4) para el brazo control (p<0,00001). Sin embargo, la duración de la respuesta fue similar entre ambos brazos (6,9 meses vs 6,8 meses).

Aunque pembrolizumab demostró actividad antitumoral en la población ITT, independientemente de la histología, el beneficio relativo fue menor en tumores epitelioides (HR=0,89; IC95%: 0,70-1,13), con curvas de SG superpuestas. En tumores no epitelioides, el beneficio fue más evidente (HR=0,57; IC95%: 0,36-0,89), con clara separación de curvas desde el inicio. Este patrón es coherente con estudios previos de inmunoterapia en primera línea del MPM, como CheckMate 743(24) (que ensayó la combinación nivolumab+ipilimumab) y BEAT-meso(26) (que estudió la combinación atezolizumab+ bevacizumab + carboplatino + pemetrexed). Se conoce que los tumores no epitelioides presentan peor pronóstico y menor respuesta a QT y esto se consideró al incluir la histología como factor de estratificación(27,28). Sin embargo, el beneficio de la combinación de pembrolizumab y QT fue claro solo en tumores no epitelioides, y durante la evaluación por la EMA en tumores epitelioides los resultados se consideraron cuestionables(8).

La proteína PD-L1 se expresa en un 40%-60% de las células tumorales del MPM, con una expresión más intensa en los tumores de histología sarcomatoide. Esta expresión podría estar relacionada con un peor pronóstico en los pacientes PD-L1 positivos. Algunos estudios han mostrado una correlación débil entre la expresión de PD-L1 y la respuesta a inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios, ya sea solos o combinados con inhibidores de CTLA-4. Sin embargo, aún no se ha establecido el método de evaluación de la expresión de PD-L1 ni el punto de corte óptimo. Además, el MPM presenta una baja carga mutacional y la inestabilidad de microsatélites es rara. Debido a todo ello, la guía ESMO establece que no deben utilizarse ni la expresión de PD-L1, ni el análisis del microambiente inmunitario, ni la carga mutacional tumoral para seleccionar pacientes con MPM para tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI, por sus siglas en inglés) [I, D] (11).

Es importante destacar que pembrolizumab+QT se propone como terapia complementaria (es decir, una inmunoterapia que se añade a la QT de base), a diferencia de la indicación "libre de quimioterapia" de nivolumab + ipilimumab (consistente en una doble inmunoterapia). Esta elección de un esquema que contenga o no QT tendrá implicaciones importantes en el manejo de la enfermedad, ya que, si bien el uso de un esquema libre de QT puede modificar el perfil de seguridad y/o disminuir la frecuencia de ciertos EA, especialmente hematológicos, en general la inmunoterapia tiene un inicio de acción más lento que la quimioterapia, además de relacionarse con más EAIM. De hecho, en el ensayo CheckMate 743 (24), un porcentaje de pacientes inicialmente no se benefician de la combinación de nivolumab + ipilimumab, apreciándose un cruzamiento en las curvas de SLP(25).

En el estudio KEYNOTE-483, la mediana de duración del tratamiento fue mayor en el grupo de combinación con pembrolizumab en comparación con el grupo de quimioterapia (211 días vs. 107 días), en consonancia con las diferencias en la duración del tratamiento (es decir, un máximo de 35 ciclos de pembrolizumab en el brazo experimental y 6 ciclos de QT en el brazo de control).

En KEYNOTE-483, algunos datos de seguridad se recopilaron de forma diferente en comparación con la mayoría de los ensayos clínicos patrocinados por el titular de la autorización de comercialización (TAC) de pembrolizumab, debido al diseño de la base de datos, ya que solo se registraron las discontinuaciones de tratamiento relacionadas con SAE y con EA relacionados con el fármaco, y los eventos de laboratorio asintomáticos no se notificaron como EA específicos si el investigador los consideraba clínicamente no significativos. No obstante, durante la evaluación europea, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP, por sus siglas en inglés) consideró que este enfoque no impedía una evaluación adecuada del perfil de seguridad.

En conjunto, el perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación con platino y pemetrexed como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con MPM en el estudio KEYNOTE-483 fue coherente con el perfil de seguridad ya establecido de pembrolizumab y de los componentes individuales de la quimioterapia. Como era de esperar, la adición de pembrolizumab incrementó la toxicidad asociada a la QT; sin embargo, el perfil de seguridad de la combinación pembrolizumab-QT ya se encuentra bien descrito en la ficha técnica y se considera manejable en la práctica clínica. No se identificaron nuevas señales de seguridad.

El análisis por intención de tratar (ITT) en la población general del ensayo demostró una superioridad estadísticamente significativa de la combinación con pembrolizumab frente al control en la supervivencia global (HR=0,79; IC 95%: 0,64–0,98; p=0,0162). Sin embargo, dado que la separación de las curvas de Kaplan–Meier se observa a partir de los 18 meses y las medianas de supervivencia global de ambos brazos son muy similares, la relevancia clínica del beneficio aportado por la adición de pembrolizumab a la quimioterapia en la población ITT parece ser muy limitada.

Por su parte, el análisis por subgrupos mostró un menor beneficio en cuanto a SG de la combinación con pembrolizumab en el grupo con histología epitelioide (HR = 0,89; IC 95%: 0,70–1,13), donde las curvas de Kaplan–Meier se superponen en gran medida. Si bien se reconocen las limitaciones inherentes a los análisis por subgrupos, debe tenerse en cuenta que se han encontrado resultados similares según el tipo histológico en el MPM en otros estudios con tratamientos inmunomoduladores, por lo que se dispone de respaldo de datos externos y consideraciones de plausibilidad biológica. Ante el perfil de seguridad desfavorable asociado a la terapia combinada, el CHMP decidió restringir la indicación autorizada al subgrupo con histología no epitelioide.

La escala ESMO-MCBS v1.1., desarrollada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), permite evaluar el beneficio clínico de los fármacos oncológicos para tumores sólidos, en base a una serie de variables (29). La evaluación de pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de adultos con MPM irresecable se enmarca en un escenario no curativo, por lo que se utiliza el formulario 2A, y la puntuación de beneficio clínico que obtiene es de 1 punto, a falta de la valoración del ajuste por calidad de vida (30). Los niveles 4 y 5 de la escala ESMO-MCBS v.1.1 (de 5 puntos), corresponden a una magnitud sustancial del beneficio clínico(29). Este cálculo se realizó con los resultados de SG en la población ITT, no en la subpoblación de histología no

epitelioide que es la que corresponde a la indicación autorizada en la UE. En la subpoblación de histología epitelioide, la toxicidad añadida de pembrolizumab resulta desfavorable frente al beneficio marginal observado, que no durante la evaluación europea no se consideró que pareciera clínicamente relevante ni estadísticamente convincente, a pesar del mayor tamaño de este subgrupo (345 pacientes frente a 95 con tumores con histología no epitelioide)(8). En cuanto a la subpoblación con histología no epitelioide, los resultados de SG (HR=0,57 [IC 95%: 0,36; 0,89], medianas de 12,3 meses [IC 95%: 8,7; 21,2] en el brazo de pembrolizumab y de 8,2 meses [IC 95%: 5,8; 9,8] en el brazo control) se pueden considerar clínicamente relevantes en el contexto de una enfermedad de tan mal pronóstico como el MPM irresecable.

Entre las opciones de tratamiento autorizadas para el tratamiento del MPM irresecable en primera línea se encuentran nivolumab + ipilimumab, pembrolizumab + QT (pemetrexed + platino), y pemetrexed + cisplatino (esta última con indicación en pacientes con MPM irresecable que no hayan recibido previamente QT). Asimismo, se utilizan en este escenario las combinaciones de pemetrexed + carboplatino, y el triplete pemetrexed + platino + bevacizumab, si bien carboplatino y bevacizumab no disponen de indicación autorizada en esta indicación(8,11).

La autorización de comercialización de la combinación de nivolumab e ipilimumab para el tratamiento de primera línea del MPM irresecable en pacientes adultos se basó en los resultados del ensayo CheckMate 743(24,25), Este ensayo fase III, aleatorizado (1:1) y abierto comparó nivolumab+ipilimumab frente a platino (cisplatino o carboplatino) + pemetrexed. La aleatorización se estratificó en función de la histología del tumor: epitelioide frente a no epitelioide (subtipos de histología sarcomatoide o mixta), y del sexo. El objetivo principal del estudio fue evaluar la SG, y la SLP fue una variable secundaria del ensayo. En el estudio se aleatorizaron un total de 605 pacientes, 303 para el grupo de nivolumab e ipilimumab y 302 para el grupo de quimioterapia. La mediana de edad fue 69 años (rango intercuartílico: 64-75), un 26% mayores de 75 años y el 77% hombres. La mayoría de los pacientes (76% y 75% en el grupo de inmunoterapia y en el grupo de quimioterapia, respectivamente) presentaban una histología de tipo epitelioide, y el resto sarcomatoide o de tipo mixto. El estado funcional basal fue ECOG 1 en la mayoría de los pacientes (60%).

En el momento del análisis intermedio, la mediana de seguimiento fue de 29,7 meses (IC95%: 26,7- 32,9). La mediana de SG fue de 18,1 meses (IC95%: 16,8-21,4) en el grupo de nivolumab e ipilimumab frente a 14,1 meses (IC95%: 12,4-16,2) del grupo de quimioterapia, con un HR de 0,74 (IC96,6%: 0,60-0,91; p=0,0020).

En cuanto a la eficacia cuantificada como SLP, no se encontraron diferencias significativas frente al brazo de quimioterapia (HR 1,00 (IC95%: 0,82-1,21) y mediana de 6,8 meses (IC95% 5,6-7,4) para nivolumab e ipilimumab frente a mediana de 7,2 meses (IC95% 6,9-8,0) para quimioterapia. Cabe destacar que un porcentaje de pacientes inicialmente no se benefician de la combinación de nivolumab e ipilimumab, apreciándose un cruzamiento en las curvas de SLP. No se observaron diferencias entre grupos en el tiempo hasta la respuesta, con medianas de 2,7 meses (rango intercuartílico: 1,5- 3,3) para nivolumab e ipilimumab frente a 2,5 meses (1,4-3,0) de quimioterapia. Asimismo, se observó que la duración de la respuesta fue superior en el grupo de nivolumab e ipilimumab que en los pacientes del grupo de quimioterapia: mediana de 11,0 meses (IC95%: 8,1-16,5) frente a 6,7 meses (IC95%: 5,3-7,1).

En el análisis según el tipo histológico, el beneficio de nivolumab e ipilimumab en cuanto a SG fue consistente en el subtipo no epitelioide (n=133), con un HR de 0,46 (IC95% 0,31-0,68) y medianas de 16,9 meses (IC 95 %: 11,8; 25,2) y 8,8 meses (7,6; 11,8) en los brazos experimental y control, respectivamente . Sin embargo, en el subgrupo epitelioide (n=471) el resultado no mostró está consistencia y el beneficio en SG frente a la quimioterapia presenta cierto grado de incertidumbre, con HR 0,86 (IC95% 0,69-1,08) y medianas de 18,7 (IC95%: 17,1; 21,7) vs. 16,2 (IC95%: 14,1; 19,2) meses, respectivamente.

Con relación a la seguridad, la frecuencia de EA grado 3-4 fue similar entre los dos grupos, aproximadamente del 30-32%, pero con un perfil claramente diferente. El EA más frecuente de cualquier grado fue la diarrea, 21% en el grupo de nivolumab e ipilimumab, y las náuseas y anemia con un 37% y un 36%, respectivamente, en el grupo de quimioterapia. En el caso de estos EAIM, supusieron una suspensión del tratamiento en el 15% de los casos.

En cuanto a pemetrexed, un ensayo aleatorizado fase III en pacientes con MPM, naÏve a QT, que incluyó 448 pacientes de todos los subtipos histológicos (68% epitelioide; 24% no epitelioide) demostró una mejora en la SG al utilizar pemetrexed en combinación con cisplatino, en comparación con la monoterapia con cisplatino (HR=0,77, p=0,020; medianas de 12,1 (IC95%: 10,0; 14,4) y 9,3 (7,8; 10,7) meses en los brazos de pemetrexed+cisplatino y cisplatino, respectivamente)(31). Pemetrexed, en combinación con cisplatino, ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de pacientes con MPM no resecable que no han recibido quimioterapia previamente.

Los resultados del ensayo CheckMate 743 y del programa internacional de acceso expandido a pemetrexed en MPM demostraron una eficacia comparable entre las combinaciones cisplatino-pemetrexed y carboplatino-pemetrexed(24,32); esta última combinación representa una alternativa a la combinación con cisplatino en aquellos pacientes que no puedan recibir dicho principio activo.

En el ensayo fase III, aleatorizado y abierto MAPS(33) se demostró un beneficio significativo en la SG con la adición de bevacizumab (15 mg/kg) a la combinación de cisplatino y pemetrexed como tratamiento de primera línea del MPM. En este ensayo, que incluyó 448 pacientes (81% con histología epitelioide y 19% con histología no epitelioide), el HR para la SG fue de 0,77 (IC 95%: 0,62–0,95; p = 0,0167), con una mediana de SG de 18,8 (IC95%: 15,9; 22,6) meses en el brazo experimental frente a 16,1 (IC95%: 14,0; 17,9) meses en el brazo control. En total, el 71 % de los pacientes del brazo experimental y el 62 % de los pacientes del brazo control presentaron EA de grado 3–4. Se observaron más casos de hipertensión de grado 3 o superior (23 % frente a 0) y de eventos trombóticos (6 % frente a 1 %) en el brazo experimental que en el en el brazo control. Por tanto, si bien bevacizumab aporta un beneficio en la SG, ocurre a expensas de un aumento en EA de grado ≥3, especialmente trastornos vasculares, respecto de la QT basada en pemetrexed y platino. Bevacizumab no dispone de indicación autorizada en la UE para el tratamiento del MPM.

Según la escala ESMO-MCBS v1.1., la puntuación de beneficio clínico de ipilimumab + nivolumab en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con MPM irresecable, utilizando el formulario 2A, es de 3 puntos(34), al igual que para pemetrexed en combinación con cisplatino en pacientes con MPM irresecable y naive a la QT(35), y no se dispone de la valoración para el doblete pemetrexed+carboplatino ni para el triplete bevacizumab+pemetrexed+platino.

A fecha de redacción de este informe, no se dispone de metanálisis publicados que comparen indirectamente pembrolizumab + QT con nivolumab + ipilimumab o con bevacizumab + platino + pemetrexed para el tratamiento de primera línea del MPM irresecable.

Conclusión

Pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de primera línea de adultos con mesotelioma pleural maligno no epitelioide irresecable.

En el ensayo KEYNOTE-483, pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino demostró una mejora estadísticamente significativa, pero de magnitud modesta, frente a la quimioterapia de combinación basada en pemetrexed y platino en la población general del ensayo (pacientes con MPM de histología epitelioide y no epitelioide), con un HR para la SG de 0,79 (IC 95%: 0,64; 0,98) y medianas de 17,3 meses (IC 95%: 14,4; 21,3) en el brazo de pembrolizumab y de 16,1 meses (IC 95%: 13,1; 18,2) en el brazo control. Sin embargo, dado que la separación de las curvas de Kaplan–Meier se observa a partir de los 18 meses y las medianas de supervivencia global de ambos brazos son muy similares, la relevancia clínica del beneficio aportado por la adición de pembrolizumab a la quimioterapia en la población ITT parece ser muy limitada.

En cuanto a la subpoblación con histología no epitelioide, los resultados de SG (HR=0,57 [IC 95%: 0,36; 0,89], medianas de 12,3 meses [IC 95%: 8,7; 21,2] en el brazo de pembrolizumab y de 8,2 meses [IC 95%: 5,8; 9,8] en el brazo control), con separación de las curvas de Kaplan Meier prácticamente desde el inicio, se pueden considerar clínicamente relevantes en el contexto de una enfermedad de tan mal pronóstico como el MPM irresecable. Ante el perfil de seguridad

desfavorable asociado a la terapia combinada, el CHMP decidió restringir la indicación autorizada a la subpoblación con histología no epitelioide. Se ha de tener en cuenta que, si bien el subtipo histológico fue el factor de estratificación de la aleatorización, no se realizaron ajustes en la multiplicidad.

En general, el perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación con platino y pemetrexed en el ensayo KEYNOTE-483 fue coherente con el perfil de seguridad ya establecido de pembrolizumab y de los componentes individuales de la quimioterapia. Como era esperable, la adición de pembrolizumab incrementó la toxicidad asociada a la quimioterapia; sin embargo, la seguridad de esta combinación se encuentra bien descrita y se considera manejable en la práctica clínica. No se identificaron nuevas señales de seguridad.

No se dispone de comparaciones directas o indirectas entre pembrolizumab + QT y nivolumab + ipilimumab ni frente a bevacizumab + platino + pemetrexed en el tratamiento de primera línea de adultos con mesotelioma pleural maligno no epitelioide irresecable.

Según la evidencia disponible a fecha de redacción de este informe, en el tratamiento de primer línea de pacientes adultos con MPM irresecable:

- En pacientes adultos con MPM y subtipo histológico no epitelioide, las combinaciones de pembrolizumab + QT (pemetrexed + platino) y de nivolumab + ipilimumab son opciones preferentes a la quimioterapia basada en pemetrexed + platino, si bien con un perfil de seguridad distinto; y no es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia entre pembrolizumab + QT, nivolumab + ipilimumab, y bevacizumab + platino + pemetrexed (si bien la adición de bevacizumab supone un aumento en EA de grado ≥3, especialmente trastornos vasculares frente a la QT de base con pemetrexed + platino). La elección entre esquemas de quimioinmunoterapia (pembrolizumab + QT), terapia dirigida más QT (bevacizumab + platino + pemetrexed) o doble inmunoterapia (nivolumab + ipilimumab) deberá valorarse individualmente, teniendo en cuenta otros factores, como el estado general del paciente, otras enfermedades concomitantes, la necesidad de una respuesta rápida al tratamiento, el perfil de seguridad de cada combinación, las preferencias del paciente, etc.
- En pacientes adultos con MPM irresecable de histología epitelioide, tanto la quimioterapia basada en pemetrexed + platino (con o sin bevacizumab), como la combinación de nivolumab e ipilimumab son opciones de tratamiento, con diferencias en el perfil de toxicidad, mientras que pembrolizumab-QT no es una opción adecuada en estos pacientes y además no cuenta con indicación autorizada en esta histología. En los pacientes con histología epitelioide, la magnitud del beneficio clínico que aporta la inmunoterapia es comparativamente menor a la que aporta en pacientes con histología no epitelioide, y los esquemas que incluyen quimioterapia podrían ser preferibles en determinados pacientes que requieran una respuesta al tratamiento más rápida. Asimismo, para la elección del tratamiento se tendrán en cuenta factores como los anteriormente citados para la histología no epitelioide.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura A1. Esquema del ensayo KEYNOTE-483

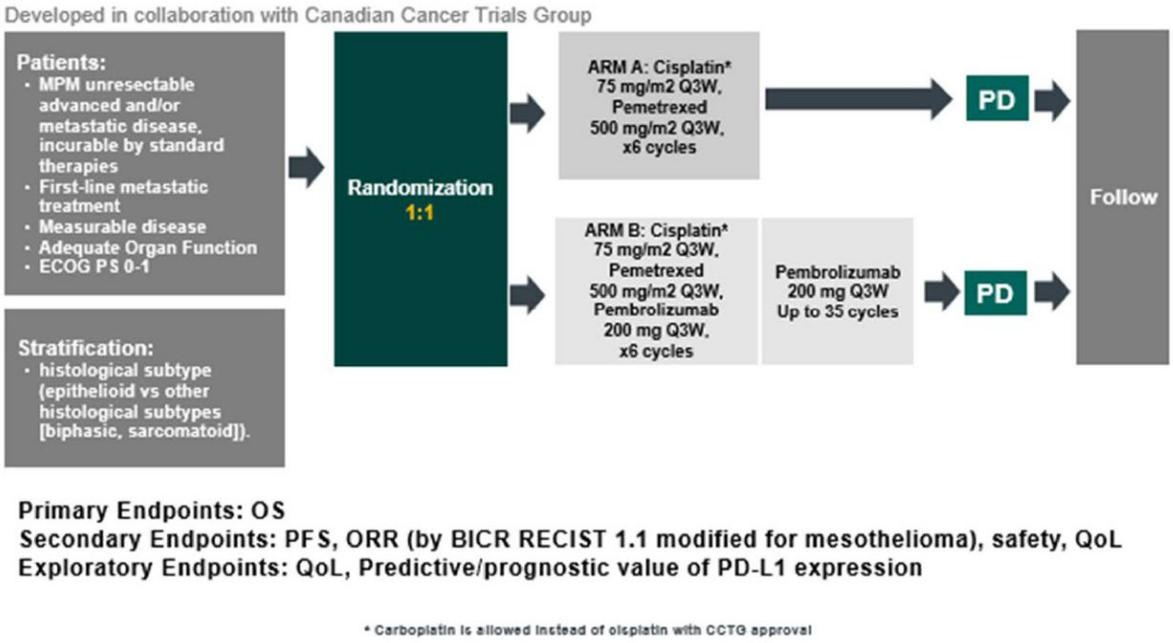


Figura A2. Gráfica Kaplan Meier de SG en la subpoblación de pacientes con histología no epitelioide.

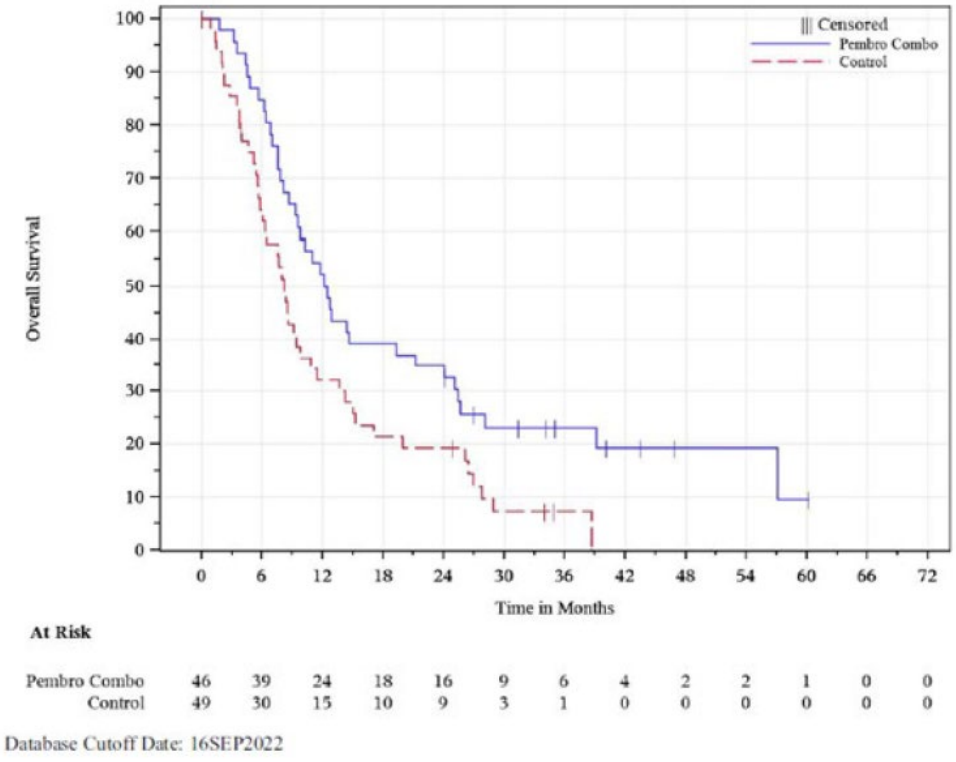


Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Pembrolizumab + QT (pemetrexed + platino)(21)	Nivolumab + ipilimumab(36,37)	Pemetrexed + cisplatino (alternativamente, carboplatino) (38–40)	Bevacizumab + pemetrexed + cisplatino (alternativamente, carboplatino) (38–41)
Presentación	Pembrolizumab: concentrado para solución para perfusión 100 mg/4ml	Nivolumab: concentrado para solución para perfusión 40 mg/4 ml y 100mg/ 10 ml Ipilimumab: concentrado para solución para perfusión 50 mg/ 5 ml y 200mg/40 ml	Pemetrexed: concentrado para solución para perfusión 100 mg/ 4 ml, 500 mg/20 ml, 1000mg/40 ml Cisplatino: concentrado para solución para perfusión 10 mg/10 ml, 50 mg/50 ml, 100 mg/100 ml Carboplatino: concentrado para solución para perfusión 150mg /15ml, 450mg/ 45 ml	Bevacizumab: concentrado para solución para perfusión 400 mg/16ml
Posología	200 mg Q3W o 400 Q6W, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos Duración del tratamiento: hasta 35 ciclos si no tienen progresión de la enfermedad.	Nivolumab: 360 mg Q3W por vía intravenosa durante 30 minutos Ipilimumab: 1 mg/kg Q6W de por vía intravenosa durante 30 minutos. Duración del tratamiento: hasta 24 meses si no tienen progresión de la enfermedad.	Pemetrexed: 500 mg/m2 de área de superficie corporal (ASC) administrados por perfusión intravenosa durante 10 minutos el primer día de cada ciclo de 21 días. Cisplatino: 75 mg/m2 ASC administrada en perfusión durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la perfusión de pemetrexed durante el primer día de cada ciclo de 21 días. Carboplatino: AUC 5-6 mg/ml min. Duración del tratamiento: Hasta 6 ciclos.	Bevacizumab: 15 mg/kg el primer día de cada ciclo de 21 días. Hasta 6 ciclos.

Indicación aprobada en FT o no	Pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de adultos con mesotelioma pleural maligno no epitelioide irresecable.	Nivolumab en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable.	Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente. Pemetrexed en combinación con carboplatino no dispone de esta indicación autorizada.	Bevacizumab no dispone de esta indicación en MPM.
Eventos adversos	**Muy frecuentes:** anemia, neutropenia, trombocitopenia, hipotiroidismo, hipocalemia, apetito disminuido, insomnio, neuropatía periférica, cefalea, mareo, disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, alopecia, prurito, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, edema, astenia, pirexia, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada **Frecuentes:** neumonía, neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, reacción asociada a la perfusión, insuficiencia suprarrenal, tiroiditis, hipertiroidismo, hiponatremia, hipocalcemia, disgeusia, letargia, ojo seco, arritmia cardiaca (que incluye fibrilación auricular), hipertensión, neumonitis, colitis, gastritis, boca seca, hepatitis, reacciones cutáneas graves, eritema, dermatitis, piel seca, dermatitis	Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, neutropenia, hipotiroidismo, disminución del apetito, hiperglucemia, hipoglucemia, cefalea, tos, disnea, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción , prurito, dolor musculoesquelético, artralgia, fatiga, pirexia, edema (incluido edema periférico, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total , elevación de la creatinina, elevación de la	**Muy frecuentes:** infección, faringitis, neutropenia, leucopenia, disminución de hemoglobina, estomatitis, anorexia, vómitos, diarrea, náuseas, exantema, exfoliación de la piel, descenso del aclaramiento de creatinina, aumento de creatinina en sangre, astenia. **Frecuentes:** sepsis, neutropenia febril, reducción del recuento de plaquetas, hipersensibilidad, deshidratación, trastorno del gusto, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica, mareos, conjuntivitis, sequedad ocular, aumento del lagrimeo, queratoconjuntivitis seca, edema palpebral, enfermedad de la superficie ocular, insuficiencia cardíaca, arritmia, dispepsia, estreñimiento, dolor abdominal, elevación de la ALT y AST, hiperpigmentación, prurito, eritema multiforme, alopecia, urticaria, fallo renal, disminución de la tasa de filtración glomerular, pirexia, dolor, edema, dolor	**Muy frecuentes:** Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anorexia, hipomagnesemia, hiponatremia, neuropatía sensorial periférica, disartria, cefalea, disgeusia, trastorno ocular, lagrimeo aumentado, hipertensión, tromboembolismo (venoso), disnea, tos, rinitis, epistaxis, hemorragia rectal, estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, complicaciones en la cicatrización de heridas, dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel, artralgia, mialgia, proteinuria, insuficiencia ovárica, astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa, pérdida de peso.

	acneiforme, eczema, miositis, dolor en una extremidad, artritis, lesión renal aguda, enfermedad de tipo gripal, escalofríos, bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, creatinina en sangre elevada, hipercalcemia	amilasa, elevación de la lipasa, hiponatremia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hipercalcemia, hipocalcemia. Frecuentes: mareo, neuropatía periférica, visión borrosa, ojo seco, taquicardia, fibrilación auricular, hipertensión, neumonitis, embolia pulmonar, derrame pleural, colitis, pancreatitis, estomatitis, gastritis, boca seca, hepatitis, alopecia, vitíligo, urticaria, piel seca, eritema, espasmos musculares, debilidad muscular, artritis, fallo renal (incluido daño renal agudo), dolor torácico, dolor, escalofríos, hipernatremia, hipermagnesemia, elevación de la hormona estimulante tiroidea, elevación de la gamma-glutamil transferasa, neumonía, bronquitis, conjuntivitis, eosinofilia, reacción a la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas), hipersensibilidad, hipotiroidismo, tiroiditis, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, hipopituitarismo,	torácico, inflamación de la mucosa, elevación de la gamma-glutamiltransferasa.	**Frecuentes:** Sepsis, absceso, celulitis, infección, infección en el tracto urinario, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular, tromboembolismo (arterial), hemorragia, trombosis venosa profunda, perforación gastrointestinal, perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, trastorno gastrointestinal, trastorno gastrointestinal, proctalgia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, fístulas recto-vaginales, debilidad muscular, dolor de espalda, dolor pélvico, letargia, anemia, linfopenia, hipersensibilidad a la perfusión, deshidratación, accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, hemorragia pulmonar, hemoptisis, embolia pulmonar, hipoxia, disfonía.

		diabetes mellitus, deshidratación, hipoalbuminemia, hipofosfatemia y disminución de peso		
Conveniencia*	Administración Q3W o Q6W por perfusión IV durante 30 min, en hospital de día.	Administración por perfusión IV en hospital de día (30 min) cada 3 semanas (nivolumab) y 6 semanas (ipilimumab).	Pemetrexed + cisplatino: administración cada 21 días por perfusión IV en hospital de día (aproximadamente 2h 40 min en total sólo las administraciones, sin contabilizar tiempo para el tratamiento antiemético ni hidratación).	Bevazicumab: cada 21 días
Otras características diferenciales	Pembrolizumab no requiere premedicación Los pacientes con reacción a la perfusión de grados 1 o 2 pueden seguir recibiendo pembrolizumab con una vigilancia estrecha; se puede valorar la medicación previa con antipiréticos y antihistamínicos. Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir cisplatino Recomendaciones de preparación y administración(42): Preparar en CSB IIb o AE, con doble guante, bata y mascarilla. Utilizar SCTM. Dispensar con el equipo de administración purgado. Administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación.	No requiere premedicación. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden recibir ipilimumab o ipilimumab en combinación con nivolumab con una estrecha vigilancia y uso de premedicación de acuerdo con las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión. Recomendaciones de preparación y administración: ver pembrolizumab.	Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir cisplatino. Recomendaciones de preparación y administración: ver pembrolizumab.	No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática antes del tratamiento con bevacizumab. Los pacientes deben recibir un tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir cisplatino. Recomendaciones de preparación y administración: ver pembrolizumab.

* Se han incluido las principales opciones de tratamiento activo de uso en nuestro país. Se incluye un extracto de los EA incluidos en FT de cada medicamento. Para ver el perfil completo de EA, acudir a FT. Debido a que algunos de ellos disponen de indicación para múltiples patologías, incluyendo esquemas con otros medicamentos, los EA o sus frecuencias pueden no ser representativos del uso en esta indicación.

Tabla A2. Resultados de eficacia del ensayo KEYNOTE-483

	Pembrolizumab + QT	QT
SG (población ITT) (Análisis final, fecha de corte de datos: 16/09/2022)		
N	222	218
Nº de acontecimientos (%)	167 (75,2%)	175 (80,3%)
Mediana de seguimiento (meses) (rango)	17,4 (0,8; 60,3)	16,8 (0,8; 59,3)
Mediana (meses) (IC 95%)	17,3 (14,4; 21,3)	16,1 (13,1; 18,2)
HR (IC 95%)	0,79 (0,64; 0,98)	
Valor de p	0,0162	
SLP (evaluada por el BICR) según mRECIST (población ITT) (Análisis final, fecha de corte de datos: 16/09/2022)		
N	222	218
Nº de acontecimientos (%) • **Progresión de la enfermedad** • **Muerte**	190 (85,6%) 19 (8,6%) 171 (77,0%)	166 (76,1%) 20 (9,2%) 146 (67,0%)
Mediana (meses) (IC 95%)	7,1 (6,9; 8,1)	7,1 (6,8; 7,7)
HR (IC 95%)	0,80 (0,65; 0,99)	
Valor de p	0,0194	

SG (población con histología no epitelioide) (fecha de corte de datos: 16/09/2022)		
N	46	49
Nº de acontecimientos (%)	37 (80,4%)	44 (89,8%)
Mediana (meses) (IC 95%)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
HR (IC 95%)	0,57 (0,36; 0,89)	
SLP (población con histología no epitelioide (fecha de corte de datos: 16/09/2022)		
N	46	49
Nº de acontecimientos (%)	36 (78,3%)	38 (77,6&)
Mediana (meses) (IC 95%)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
HR (IC 95%)	0,47 (0,29; 0,77)	

Referencias

1. Remon J. Tumores torácicos - Mesotelioma - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2023. Available from: https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumores-toracicos-mesotelioma?showall=1

2. Sauter JL, Dacic S, Galateau-Salle F, Attanoos RL, Butnor KJ, Churg A, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2022 May;17(5):608–22.

3. Esteban-Porcar A, García-Gómez M, Santana-Yllobre L, Gómez-Pajares F, Esteban-Buedo V, Usó-Talamantes R. Reconocimiento del mesotelioma de pleura como enfermedad profesional en la Comunidad Valenciana de 2012 a 2018. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 11];97(24). Available from: https://www.scielosp.org/article/resp/2023.v97/e202309074

4. Sirri E, Kieschke J, Vohmann C, Katalinic A, Nennecke A, Ressing M, et al. Survival of malignant mesothelioma and other rare thoracic cancers in Germany and the United States: A population-based study. Int J Cancer. 2020;147(6):1548–58.

5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024; Available from: https://gco.iarc.who.int/today

6. Jin W, Ding Z, Zhang M, Shen L, Wang H, Huang J, et al. The global burden of mesothelioma and its association with asbestos bans, 1990–2021: a population-based study. Lung Cancer. 2025 May 1;203:108534.

7. Alpert N, van Gerwen M, Taioli E. Epidemiology of mesothelioma in the 21st century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use. Transl Lung Cancer Res. 2020 Feb;9(Suppl 1):S28–38.

8. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Keytruda (pembrolizumab).(Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0154) (EMA/CHMP/507869/2024) [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0154-epar-assessment-report-variation_en.pdf

9. Janes SM, Alrifai D, Fennell DA. Perspectives on the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. N Engl J Med. 2021 Sep 22;385(13):1207–18.

10. Milano MT, Zhang H. Malignant pleural mesothelioma: a population-based study of survival. J Thorac Oncol. 2010 Nov;5(11):1841–8.

11. Popat S, Baas P, Faivre-Finn C, Girard N, Nicholson AG, Nowak AK, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(2):129–42.

12. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. Nat Genet. 2011 Aug 28;43(10):1022–5.

13. Dacic S. Pleural mesothelioma classification—update and challenges. Mod Pathol. 2022 Jan 1;35:51–6.

14. Meyerhoff RR, Yang CFJ, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. J Surg Res. 2015 Jun 1;196(1):23–32.

15. Viscardi G, Di Liello R, Morgillo F. How I treat malignant pleural mesothelioma. ESMO Open. 2020 Mar;4(Suppl 2):e000669.

16. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, Kindler HL, Gill RR, Remy-Jardin M, et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. J Thorac Oncol. 2020 Jan;15(1):29–49.

17. Armato SG, Nowak AK. Revised Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for Assessment of Response in Malignant Pleural Mesothelioma (Version 1.1). J Thorac Oncol. 2018 Jul;13(7):1012–21.

18. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. J Thorac Oncol. 2011 Aug;6(8):1304–12.

19. Sherborne V, Ejegi-Memeh S, Tod AM, Taylor B, Hargreaves S, Gardiner C. Living with mesothelioma: a systematic review of mental health and well-being impacts and interventions for patients and their informal carers. BMJ Open. 2024 Jul 1;14(6):e075071.

20. Hoon SN, Lawrie I, Qi C, Rahman N, Maskell N, Forbes K, et al. Symptom Burden and Unmet Needs in Malignant Pleural Mesothelioma: Exploratory Analyses From the RESPECT-Meso Study. J Palliat Care. 2021 Apr 1;36(2):113–20.

21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Keytruda (pembrolizumab) concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html

22. Chu Q, Perrone F, Greillier L, Tu W, Piccirillo MC, Grosso F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2023 Dec 16;402(10419):2295–306.

23. Abi Jaoude J, Kouzy R, Mainwaring W, Lin TA, Miller AB, Jethanandani A, et al. Performance Status Restriction in Phase III Cancer Clinical Trials. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Oct;18(10):1322–6.

24. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):375–86.

25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2023. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno (IPT-150/V1/01092023). Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-150-Opdivo+Yervoy-mesotelioma-pleural.pdf

26. Felip E, Popat S, Dafni U, Ribi K, Pope A, Cedres S, et al. A randomised phase III study of bevacizumab and carboplatin-pemetrexed chemotherapy with or without atezolizumab as first-line treatment for advanced pleural mesothelioma: results of the ETOP 13-18 BEAT-meso trial. Ann Oncol. 2025 May;36(5):548–60.

27. Balduyck B, Trousse D, Nakas A, Martin-Ucar AE, Edwards J, Waller DA. Therapeutic surgery for nonepithelioid malignant pleural mesothelioma: is it really worthwhile? Ann Thorac Surg. 2010 Mar;89(3):907–11.

28. Mansfield AS, Symanowski JT, Peikert T. Systematic review of response rates of sarcomatoid malignant pleural mesotheliomas in clinical trials. Lung Cancer. 2014 Nov;86(2):133–6.

29. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017 Oct;28(10):2340–66.

30. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards. Pembrolizumab, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, for the first-line treatment of adults with unresectable non-epithelioid malignant pleural mesothelioma [Internet]. Available from: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=472-1

31. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003 Jul 15;21(14):2636–44.

32. Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, van Klaveren RJ, et al. Single-Agent Pemetrexed for Chemonaïve and Pretreated Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Results of an International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 2008 Jul 1;3(7):764–71.

33. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, 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 Apr 2;387(10026):1405–14.

34. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards. Nivolumab plus ipilimumab for the first-line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma [Internet]. Available from: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=249-1

35. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards. Pemetrexed in combination with cisplatin for the treatment of chemotherapy naïve patients with unresectable malignant pleural mesothelioma [Internet]. Available from: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=283-1

36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Opdivo (nivolumab) concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_es.pdf

37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Yervoy 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html

38. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Pemetrexed 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1161115003

39. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica Cisplatino 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62107/FT_62107.html

40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica carboplatino 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62123/FT_62123.html

41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Avastin (bevacizumab) 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300002/FT_04300002.html

42. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. [Internet]. 2016. Available from: https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/medicamentos-peligrosos.-medidas-de-prevencion-para-su-preparacion-y-administracion