

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

NIVOLUMAB EN COMBINACIÓN CON IPILIMUMAB Y DOS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METASTÁSICO EN ADULTOS CUYOS TUMORES NO TENGAN MUTACIÓN SENSIBILIZANTE DE EGFR O TRANSLOCACIÓN ALK

1. RESUMEN:

El carcinoma de pulmón (CP) supone la primera causa de muerte por cáncer en países desarrollados y por tanto una prioridad sanitaria. Esta patología tumoral representa en España el 12% de todas las neoplasias malignas y el 20% de las muertes, siendo el tabaco la principal causa relacionada con CP (1-3).

El CP se clasifica en dos grandes grupos; los carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM) que representan un 15-20% de los CP y los carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM) que constituyen el 80-85% de los CP. El adenocarcinoma es el subtipo más frecuente de CPNM, aproximadamente un 40% de los CP (4). El siguiente subtipo más frecuente de CPNM es el carcinoma epidermoide que constituye el 25-30% de todos los CP, seguido de carcinoma de células grandes que representa el 5-10% y cuya incidencia tiende a descender debido a los avances en las técnicas de diagnóstico histológico (3, 5).

Los pacientes con CPNM que son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico contaban hasta hace poco tiempo con medianas de supervivencia de 9-10 meses en el caso de las histologías escamosas y 12 meses en no escamosos y con tasas de supervivencia a los 5 años que no superaban el 5% en base a la utilización de quimioterapia convencional basada en combinaciones con platino (6-8). En casos seleccionados de CPNM no escamoso, la combinación de quimioterapia con bevacizumab y las modalidades de mantenimiento con pemetrexed han incrementado la mediana de supervivencia hasta los 16 meses (9-11).

Avances en el tratamiento del CPNM se han producido en las dos últimas décadas y proceden de la identificación de alteraciones moleculares “diana” susceptibles de tratamientos dirigidos. Estas alteraciones moleculares como las mutaciones en EGFR, los reordenamientos de ALK y ROS1 o la mutación V600E en BRAF están presentes en aproximadamente un 30% de pacientes con CPNM. Los tratamientos dirigidos a estas alteraciones presentan tasas de eficacia en términos de supervivencia superiores a la quimioterapia convencional y se han convertido en los tratamientos de elección de primera línea para la enfermedad avanzada en los pacientes cuyos tumores expresan estas dianas (mutaciones driver) (12).

La inmunoterapia y, en concreto, la introducción de tratamientos dirigidos a inhibir determinados puntos reguladores de la inmunidad o puntos de control inmunológico (ICI) como los anticuerpos frente al receptor de muerte programada (anti-PD-1) y su ligando (anti-PD-L1) ha revolucionado el tratamiento de estos tumores al conseguir, al menos en un subgrupo de pacientes, una tasa de respuestas duraderas asociadas a una supervivencia superior a la obtenida con los tratamientos convencionales (13).

Agentes como Nivolumab, Pembrolizumab y Atezolizumab fueron los primeros anti-PD-1/L1 que demostraron beneficio en términos de supervivencia como tratamiento de segunda línea del CPNM avanzado tras un tratamiento de quimioterapia de primera línea y al ser comparados con agentes convencionales como docetaxel (14-16).

En un escenario más favorable como la primera línea de tratamiento, pembrolizumab y atezolizumab como agentes únicos en la población de pacientes con CPNM avanzado cuyos tumores presentaban una alta expresión de PD-L1 o combinados con quimioterapia así como la asociación de nivolumab + ipilimumab en pacientes sin esa característica han demostrado ser superiores en términos de supervivencia con respecto a quimioterapia convencional. En general, los pacientes cuyos tumores expresan alteraciones moleculares diana como las mutaciones en EGFR y los reordenamientos de ALK, han sido excluidos de los ensayos de inmunoterapia como tratamiento de primera línea.

En este informe, se va a evaluar la indicación aprobada de nivolumab+ipilimumab asociado a dos ciclos de quimioterapia basada en platino en primera línea del CPNM metastásico.

2. TÍTULO:

- NIVOLUMAB EN COMBINACIÓN CON IPILIMUMAB Y DOS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METASTÁSICO EN ADULTOS CUYOS TUMORES NO TENGAN MUTACIÓN SENSIBILIZANTE DE EGFR O TRANSLOCACIÓN ALK.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

- Abril 2021

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO (17)

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

4.1 Ipilimumab nombre comercial YERVOY 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab.

Un vial de 10 ml contiene 50 mg de ipilimumab.

Un vial de 40 ml contiene 200 mg de ipilimumab.

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de concentrado contiene 0,1 mmol de sodio, lo que corresponde a 2,30 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes

FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Líquido de incoloro a amarillo pálido, de transparente a ligeramente opalescente, que podría contener partículas y tiene un pH de 7,0 y una osmolalidad de 260-300 mOsm/kg.

4.2 Nivolumab nombre comercial OPDIVO 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de nivolumab. Un vial de 4 ml contiene 40 mg de nivolumab. Un vial de 10 ml contiene 100 mg de nivolumab. Un vial de 24 ml contiene 240 mg de nivolumab. Nivolumab se produce en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Excipiente con efecto conocido Cada ml de este concentrado contiene 0,1 mmol (ó 2,5 mg) de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes

FORMA FARMACÉUTICA

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

4.3. Indicaciones terapéuticas de asociación entre nivolumab+ipilimumab aprobadas en España:

1º Melanoma: nivolumab en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

2º Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM): nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutación sensibilizante de EGFR o la translocación ALK.

3º Carcinoma de células renales (CCR): nivolumab en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado de riesgo intermedio/alto.

4.4. Posología y forma de administración en cáncer de pulmón no microcítico:

La dosis recomendada 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 en platino administrada cada 3 semanas. Después de completar 2 ciclos de quimioterapia, el tratamiento continúa con 360 mg de nivolumab administrados por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con 1 mg/kg de ipilimumab cada 6 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento 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 o 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 escalada ni reducción de la dosis. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.(18)

La nueva indicación se refiere a su combinación con 2 ciclos de quimioterapia a base de platino en el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico sin sensibilizar la mutación EGFR en la translocación ALK.

Fecha: 01.04.2021

Temas:

Inmunología e inmunoterapia del cáncer; Pulmón y otros tumores torácicos.

El 17 de septiembre de 2020, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) adoptó una opinión positiva en la que recomendaba

un cambio en los términos de la autorización de comercialización del medicamento nivolumab (Opdivo).

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores no tienen mutación sensibilizante de EGFR o translocación ALK.

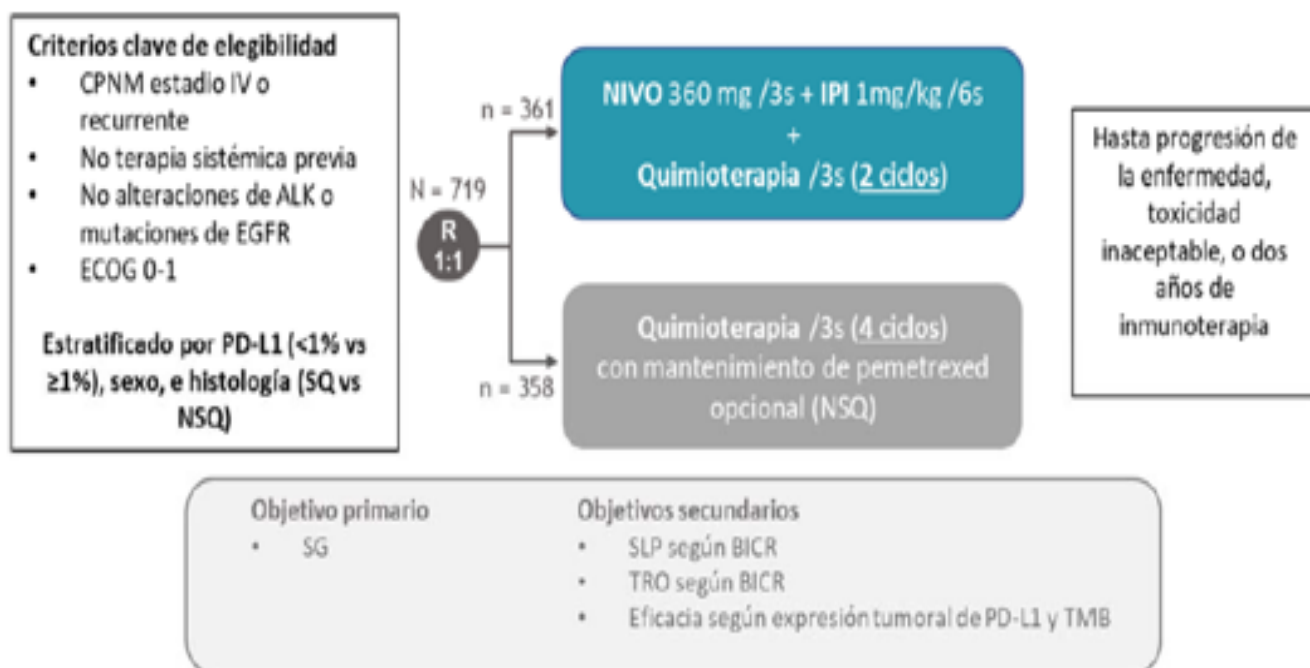
En la escala de beneficio clínico de ESMO los resultados a día de hoy del 9LA obtienen una puntuación de 4.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles.

• Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica):

CheckMate-9LA es un ensayo en fase 3 aleatorizado, multicéntrico y abierto para evaluar la administración de nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia frente a quimioterapia sola como tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM avanzado independientemente de la expresión de PD-L1 expresión y de la histología (19). El diseño del estudio CheckMate-9LA se recoge en la Figura 1.

Figura 1. Diseño del estudio CheckMate-9LA



Ramas de tratamiento del estudio

En el estudio CheckMate-9LA, los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a una de las siguientes ramas (19):

- Nivolumab 360 mg cada 3 semanas más ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas con dos ciclos de quimioterapia basada en platino (en función de histología) cada 3 semanas
- Doblete de platino basado en la histología cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido de pemetrexed opcional de mantenimiento en los pacientes con CPNM no escamoso (NSQ) frente al escamoso (SQ).

En ambos brazos del ensayo, los pacientes se estratificaron según las características histológicas del tumor (SQ frente a NSQ), así como la expresión de PD-L1 (<1 % frente a > 1%) y el sexo.

La quimioterapia basada en la histología consistió en las siguientes:

1. NSQ: pemetrexed (500 mg/m²) + cisplatino (75 mg/m²) o carboplatino (AUC 5 o 6), cada tres semanas o pacientes en la rama control con enfermedad estable o que tuviera respuesta tras 4 ciclos de quimioterapia podía continuar en mantenimiento con pemetrexed.

2.SQ: carboplatino (AUC6) + paclitaxel (200 mg/m²), cada 3 semanas.

El tratamiento del brazo experimental continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o la finalización del estudio. No se permitió el cruce entre los brazos de tratamiento dentro del estudio (19).

Población

Se incluyeron 719 pacientes en el estudio. Las características basales de los pacientes estuvieron balanceadas entre ambos brazos como se recoge en la **Tabla 3**.

Objetivos del estudio:

Objetivo primario **análisis de supervivencia global (SG)**, para ello se planeó incluir 700 pacientes en el estudio y analizar los resultados en base a 402 eventos muerte con la intención de confirmar una superioridad del brazo experimental con una HR 0,75 y un poder estadístico del 80%. Se consideró un análisis intermedio en el momento del registro de 351 eventos (se hizo con 322) para confirmar dicha superioridad compensada con un error tipo alfa $P < 0,033$.

Tabla 3. Características de los pacientes

	Nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy group (n=361)	Chemotherapy group (n=358)
Age, years	65.0 (59.0–70.0)	65.0 (58.0–70.0)
<65	176 (49%)	178 (50%)
≥65 to <75	148 (41%)	147 (41%)
≥75	37 (10%)	33 (9%)
Sex		
Male	252 (70%)	252 (70%)
Female	109 (30%)	106 (30%)
Region		
North America	36 (10%)	28 (8%)
Europe	212 (59%)	213 (60%)
Asia	28 (8%)	30 (8%)
Rest of world*	85 (24%)	87 (24%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status†		
0	113 (31%)	112 (31%)
1	247 (68%)	245 (68%)
Smoking status		
Never smoked	46 (13%)	52 (14%)
Current or former smoker	315 (87%)	306 (86%)
Tumour histological type		
Squamous	113 (31%)	111 (31%)
Non-squamous	248 (69%)	247 (69%)
Liver metastasis	68 (19%)	86 (24%)
Bone metastasis	97 (27%)	110 (31%)
CNS metastasis	64 (18%)	58 (16%)
PD-L1 status‡		
Quantifiable	338 (94%)	333 (93%)
<1%	135 (40%)	129 (39%)
≥1%	203 (60%)	204 (61%)
1–49%	127 (38%)	106 (32%)
≥50%	76 (22%)	98 (29%)

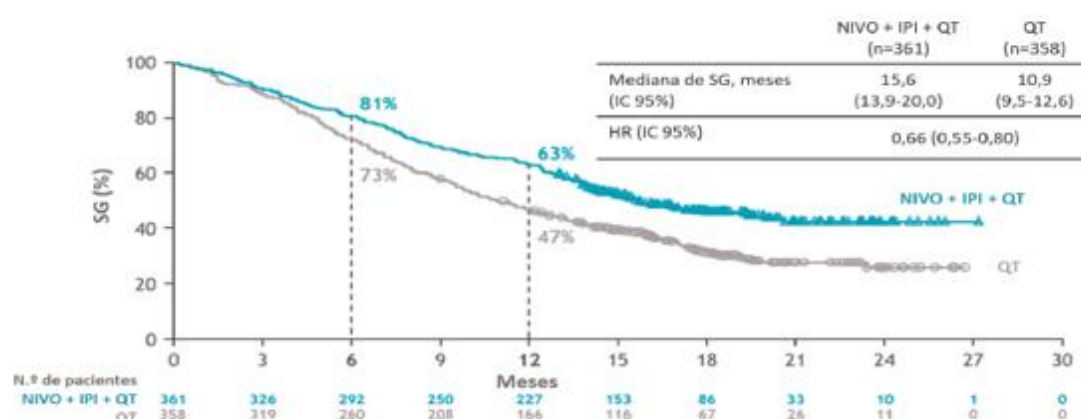
Data are median (IQR) or n (%). *Includes Argentina, Australia, Brazil, and Chile. †Eastern Cooperative Oncology Group performance status was not reported for one patient in each treatment group. ‡Patients with tumour tissue that could not be assessed for PD-L1 (maximum of 10% of the total randomly assigned population) were stratified with the subgroup of patients with PD-L1 expression less than 1%.

Resultados de eficacia:

Con un seguimiento mínimo de 12,7 meses, nivolumab más ipilimumab asociado a dos ciclos de quimioterapia de inducción, demostró una reducción estadísticamente significativa del 34% en el riesgo de muerte en comparación con la quimioterapia sola (HR: 0,66, IC 95%: 0,55-0,80; $p=0.00065$)(19).

La mediana de SG fue de 15,6 meses para nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia y 10,9 meses para quimioterapia (Reck 2020^a, Paz-Ares et al. 2021). Las curvas de Kaplan-Meier de SG muestran una 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 nivolumab más ipilimumab con 2 ciclos de quimioterapia basada en platino vs quimioterapia respectivamente (Figura 2).

Figura 2. SG de todos los pacientes incluidos en el estudio CheckMate-9LA

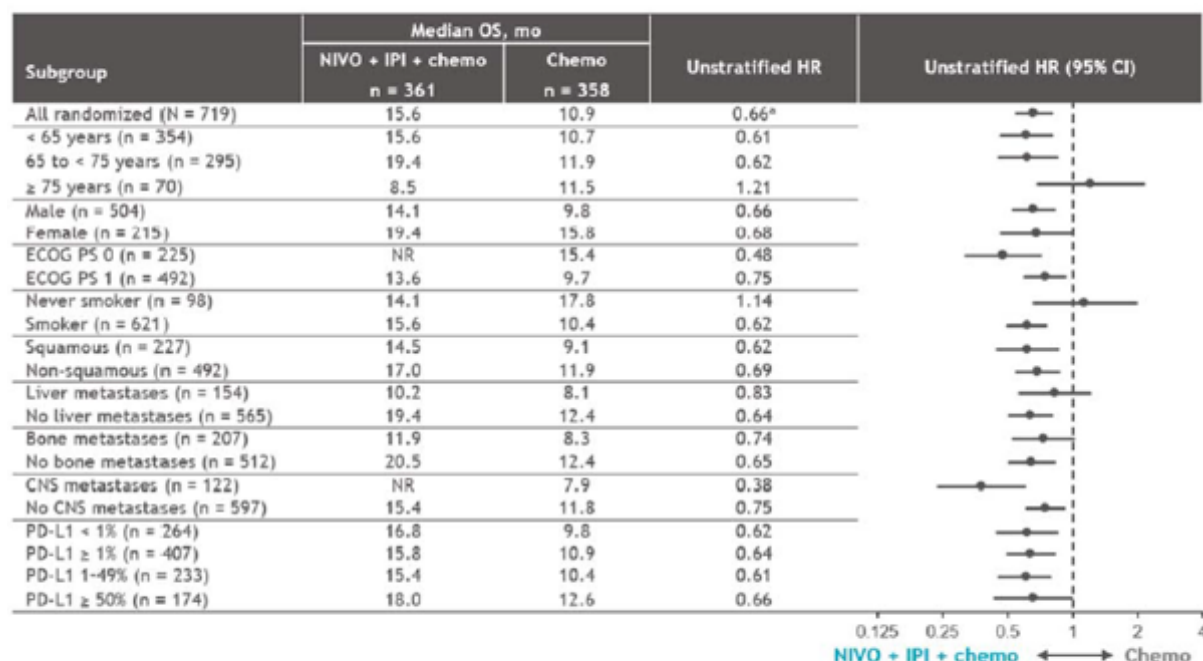


HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global.

Se realizó un análisis de subgrupos exploratorio (sólo estaban preespecificados los análisis por histología (SQ vs NSQ), expresión de PD-L1 (>1% y <1%) y por sexo) para evaluar la SG. El beneficio de SG demostrado por nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia en comparación con la quimioterapia fue consistente en todos los subgrupos, incluida la histología (SQ/NSQ) y el estado de expresión de PD-L1 (19).

Los pacientes con histología SQ y NSQ que recibieron nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia mostraron reducciones del 38% (HR: 0,62, IC 95%: 0,45-0,86) y del 31% (HR: 0,69, IC 95%: 0,55-0,87), respectivamente en el riesgo de muerte en comparación con la quimioterapia sola (Figuras 3 Y 4) (19). La mediana de SG para los pacientes con SQ y NSQ fue de 14,5 y 17,0 meses para nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia frente a 9,1 y 11,9 meses para la quimioterapia, respectivamente (Figura 3 Y 4) (19).

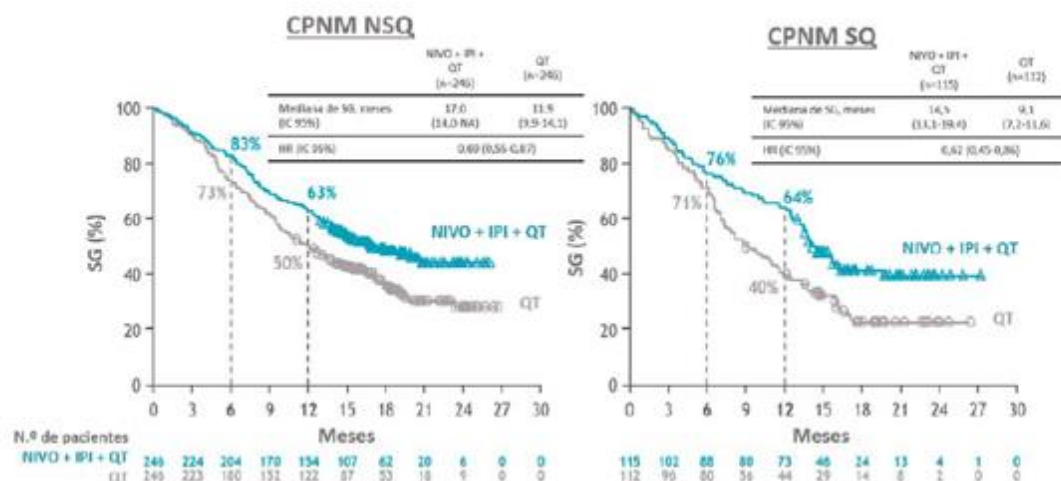
Figura 3. Riesgo de muerte con nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia vs quimioterapia en subgrupos de pacientes predefinidos – estudio CheckMate-9LA



HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global.

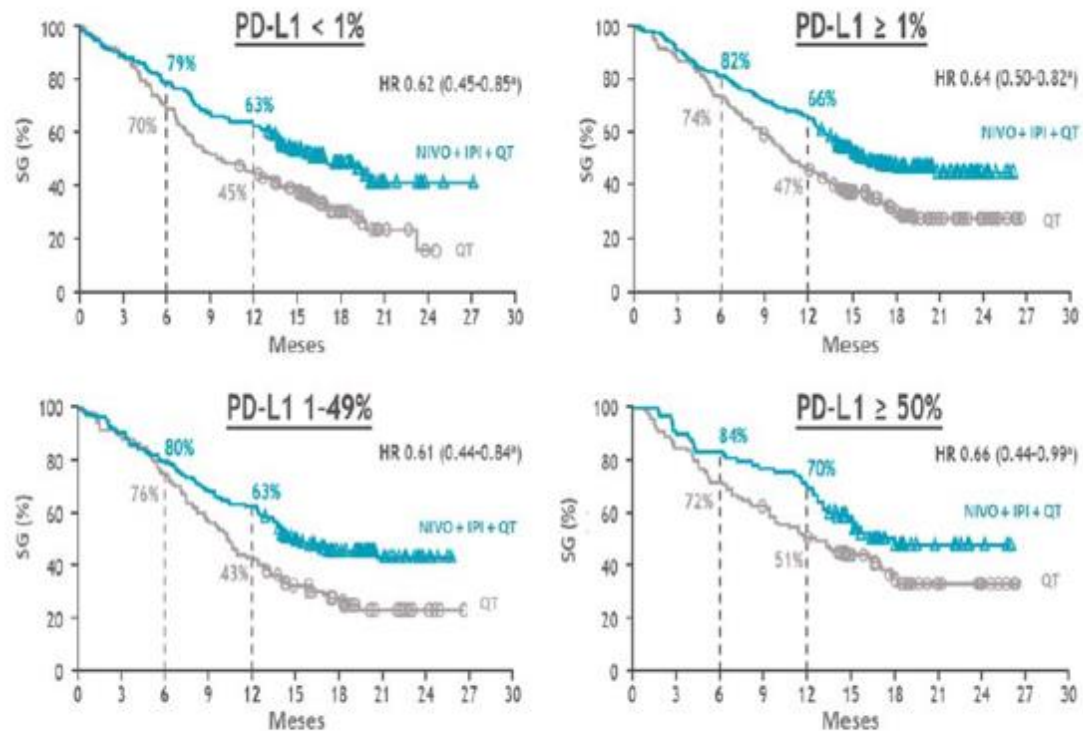
Fuente: Adaptado a partir de Reck, M, et al. ASCO 2020 & Paz-Ares et al. 2021

Figura 4. SG por histología tumoral – CheckMate-9LA



En lo referente al beneficio en supervivencia asociado al nivel de expresión de PD-L1, preespecificado y estratificado <1% frente a ≥ 1%, los pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia mostraron reducciones en el riesgo de muerte en comparación con la quimioterapia sola independientemente del estado de PD-L1, con reducciones del 38%, 36%, 39% y 34% para subgrupos de pacientes de <1%, ≥ 1%, 1-49% y ≥ 50% de expresión de PD-L1 tumoral, respectivamente así como en las tasas de SG a 1 año que fueron 63% frente a 45% para PD-L1 <1%, 66% frente a 47% para PD-L1 ≥ 1%, 63% frente a 43% para PD-L1 1-49%, y 70% vs. 51% para PD-L1 ≥ 50% (Figura 3 y 5)(19).

Figura 5. SG según niveles de expresión de PD-L1 – CheckMate-9LA



HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global.

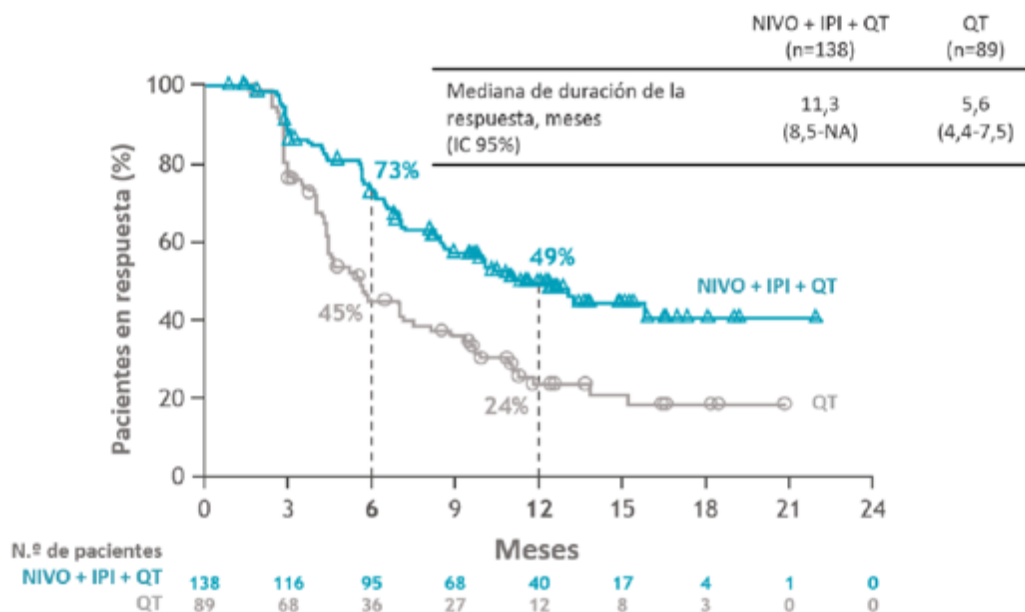
La tasa de respuestas objetivas (TRO) fueron del 38,2% para nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia y del 24,9% para el brazo de quimioterapia (Tabla 2). El porcentaje de pacientes con respuestas completas (RC) fue el doble (2%) con nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia que con quimioterapia (1%). La tasa de control de la enfermedad fue del 84% con nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia versus 76% con quimioterapia (Tabla 4) (19).

Tabla 4. Tasa de Respuestas Objetivas (TRO)

	Nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy group (n=361)	Chemotherapy group (n=358)
Objective responses (% [95% CI])	138 (38.2%; 33.2-43.5)	89 (24.9%; 20.5-29.7)
Best overall response		
Complete response	8 (2%)	4 (1%)
Partial response	130 (36%)	85 (24%)
Stable disease	164 (45%)	185 (52%)
Progressive disease	32 (9%)	45 (13%)
Could not be determined or not reported	27 (8%)	39 (11%)
Median time to response, months (IQR)	2.6 (1.4-3.1)	1.5 (1.4-2.8)
Median duration of response, months (95% CI)	11.3 (8.5-not reached)	5.6 (4.4-7.5)
Patients with a response who had ongoing responses		
Rate (95% CI) at 6 months	73% (65-80)	45% (34-55)
Rate (95% CI) at 12 months	49% (40-58)	24% (14-34)
Data are n (%) unless indicated otherwise.		
Table 2: Objective response, time to response, and duration of response in all randomly assigned patients		

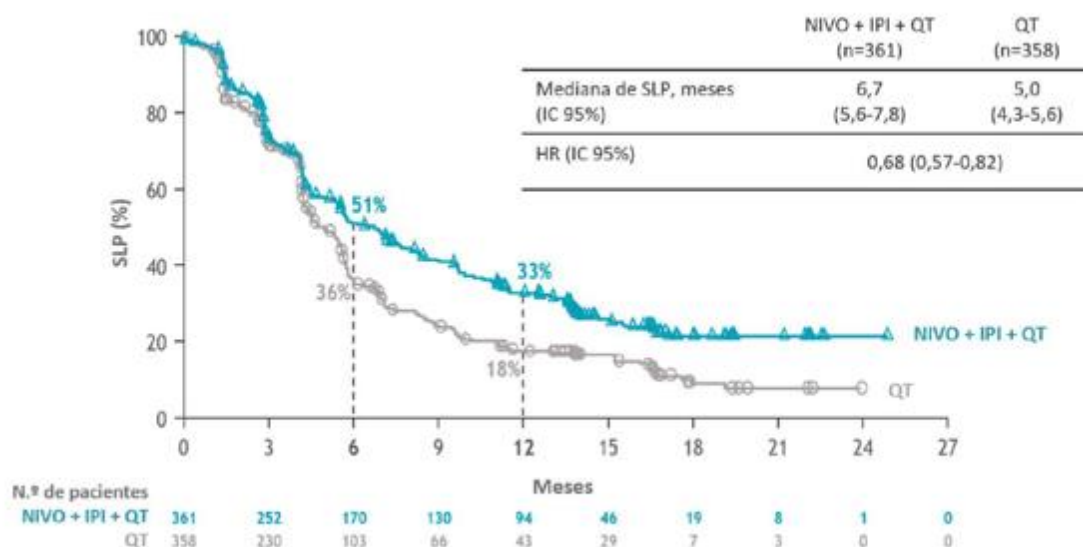
La mediana de la duración de la respuesta para nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia (11,3 meses) fue más del doble que para la quimioterapia sola (5,6 meses) (Figura 6). Sin embargo, debido a las censuras en el momento del análisis es esperable que con mayor seguimiento la duración de la respuesta aumente. (19).

Figura 6. Duración de la respuesta para nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia y quimioterapia en todos los pacientes – estudio CheckMate-9LA



Los beneficios de nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia también se demostraron en la SLP, con una reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 32% en comparación con la quimioterapia (HR de SLP: 0,68; IC 95%: 0,57-0,82). La mediana de SLP fue de 6,7 meses para nivolumab más ipilimumab en combinación con dos ciclos de quimioterapia y 5,0 meses para quimioterapia (Figura 7). Las tasas de SLP para nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia frente a quimioterapia a los 6 meses y 1 año fueron 51% frente a 36% y 33% frente a 18% respectivamente (19).

Figura 7. SLP de nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia y quimioterapia en todos los pacientes – estudio CheckMate-9LA



HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; QT: quimioterapia; SLP: supervivencia libre de progresión.

Seguridad - estudio 9LA

Con un seguimiento mínimo de 12,2 meses, nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia demostró un perfil de seguridad esperable, manejable y limitada en el tiempo sin nuevas señales de seguridad frente a los estudios previos con esta combinación. En la Tabla 5 se presenta un resumen de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (AART) informados en el ensayo CheckMate-9LA (19).

Tabla 5

Resumen de AART – estudio CheckMate-9LA

AART, %	Nivolumab + ipilimumab + quimioterapia (n=358)		Quimioterapia (n=349)	
	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
Cualquier AART	92	47	88	38
AART que llevaron a discontinuación de cualquier componente del régimen	19	16	7	5
AART graves	30	25	18	15
Muertes relacionadas con el tratamiento	2		2	

AART: acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento

Es importante señalar que, en este análisis de seguridad, los pacientes estuvieron expuestos a nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia durante una mediana de duración de la terapia que fue 2,5 veces mayor en comparación con la quimioterapia (6,1 meses frente a 2,4 meses, respectivamente) (19).

Entre todos los pacientes, los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (AART) más frecuentes de cualquier grado (presentes en $\geq 15\%$ de los pacientes) fueron náuseas, anemia, astenia y diarrea. Los más comunes asociados con nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia fueron los dermatológicos, endocrinos y gastrointestinales, y la mayoría fueron de grado 1 o 2 (Figura 8 y 9) (19).

Figura 8. AART seleccionados con nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia

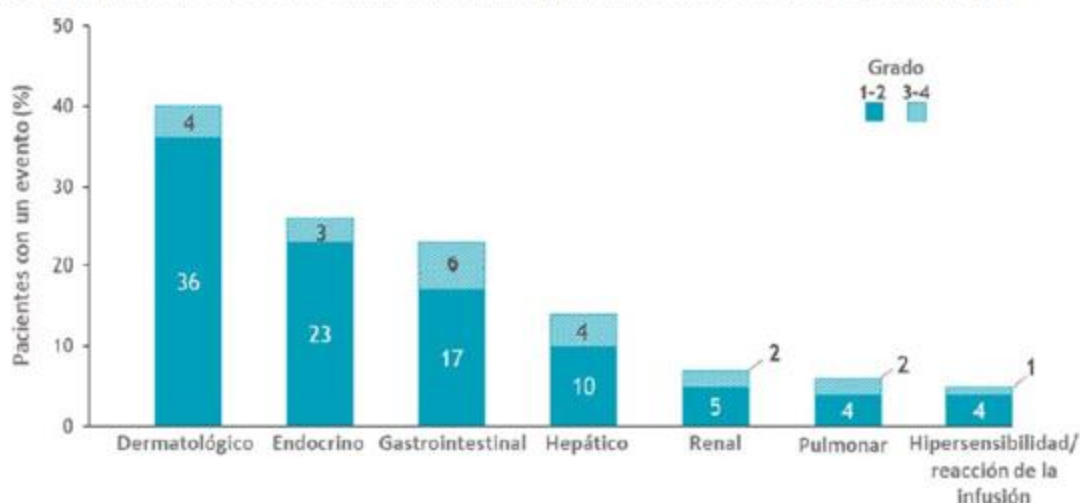
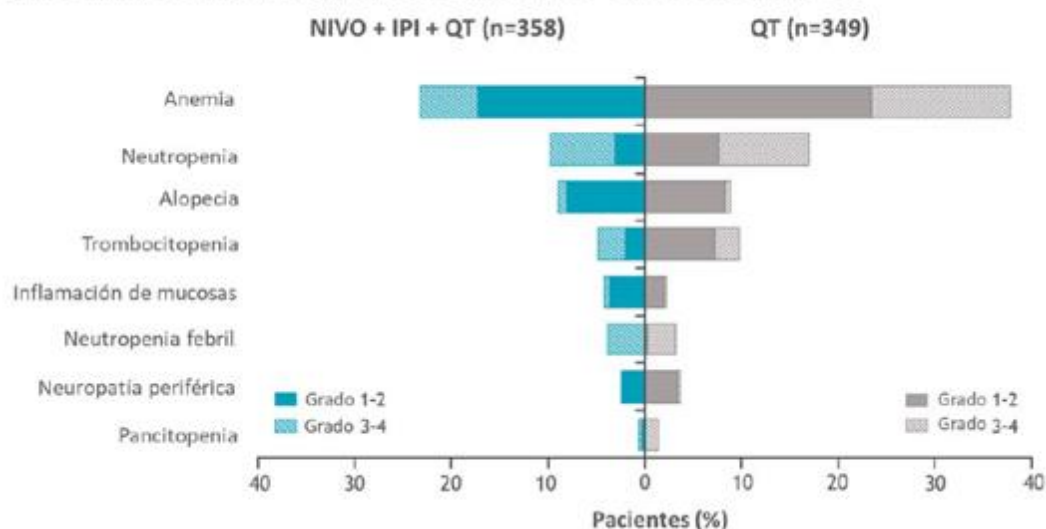


Figura 9. AART asociados típicamente con quimioterapia – estudio CheckMate-9LA



Evaluación de los resultados de calidad de vida (CV).

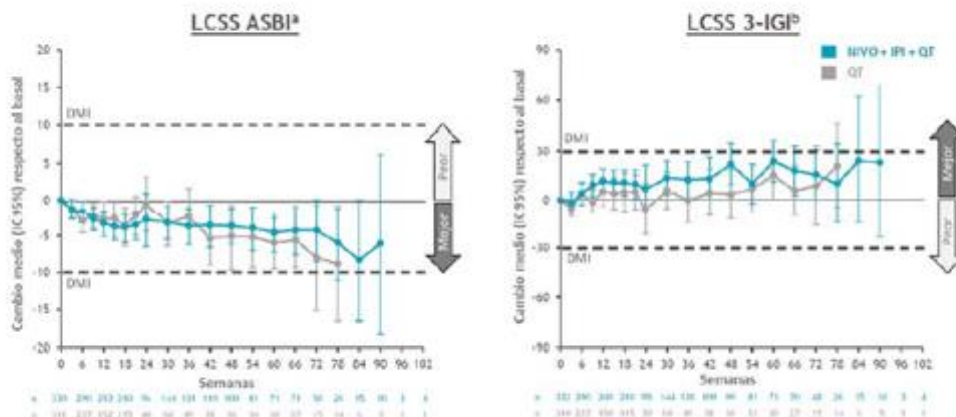
Además de la evidencia clínica y de seguridad evaluada en el CheckMate-9LA, se evaluó como variables exploratorias la CV de los pacientes participantes en el estudio mediante el cuestionario EuroQoL de cinco dimensiones (EQ-5D) que incluía la medición de la utilidad basado en preferencias del estado de salud (escala de 0 a 1) y la escala visual analógica (EVA) para el estado general de salud (escala de 0 a 100).

Además, y con el fin de valorar la evolución de los síntomas de los pacientes incluidos en el estudio se facilitó un cuestionario específico para pacientes con cáncer de pulmón denominado LCSS (por sus siglas del inglés, Lung Cancer Symptom Scale) que consta de una escala de evaluación de síntomas propios de pacientes con cáncer de pulmón.

Se realizaron evaluaciones el día uno de cada ciclo hasta los seis meses, después cada dos ciclos hasta completar dos años. Las tasas de respuesta al cuestionario fueron relativamente similares entre las dos ramas de tratamiento, de más del 80% en ambas ramas (19).

Nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia (dos ciclos) mostró una tendencia a la mejora durante el tratamiento en la carga de síntomas relacionados con la enfermedad desde el inicio según lo evaluado por LCSS ASBI y LCSS 3-IGI (Figura 10), con mejoras mantenidas hasta la semana 90 en los análisis descriptivos (25). También se observó una tendencia a mejorar la carga de síntomas relacionados con la enfermedad en el grupo control de quimioterapia (4 ciclos). Sin embargo, ninguno de los brazos de tratamiento alcanzó la DMI. Las tasas de finalización fueron en su mayoría comparables entre los brazos de tratamiento y por encima del 80% (19).

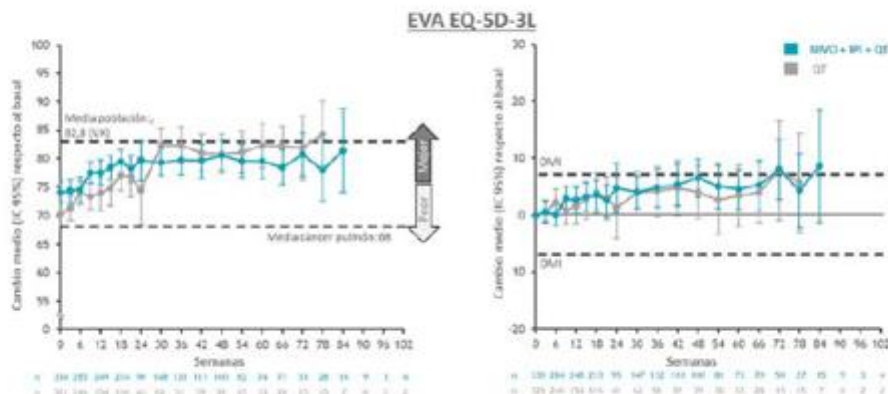
Figura 10. Diferencia en las puntuaciones LCSS ASBI y LCSS 3-IGI desde el basal antes y después del tratamiento – CheckMate-9LA



DMI: diferencia minimamente importante.

Durante el tratamiento se observó una tendencia hacia la mejora en el estado de salud general con nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia, según la EVA EQ-5D-3L, en comparación con el valor inicial en los análisis descriptivos (19). Las puntuaciones medias de la EVA EQ-5D-3L para ambos brazos de tratamiento mejoraron y se mantuvieron a lo largo del tiempo, con una tendencia hacia las puntuaciones generales del estado de salud de la población normal (Figura 11). Nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia en la semana 72 y la semana 90 alcanzó la DMI en EQ-5D-3L con respecto al valor inicial (19).

Figura 11. Diferencia en las puntuaciones EVA EQ-5D-3L desde el basal antes y después del tratamiento CheckMate-9LA

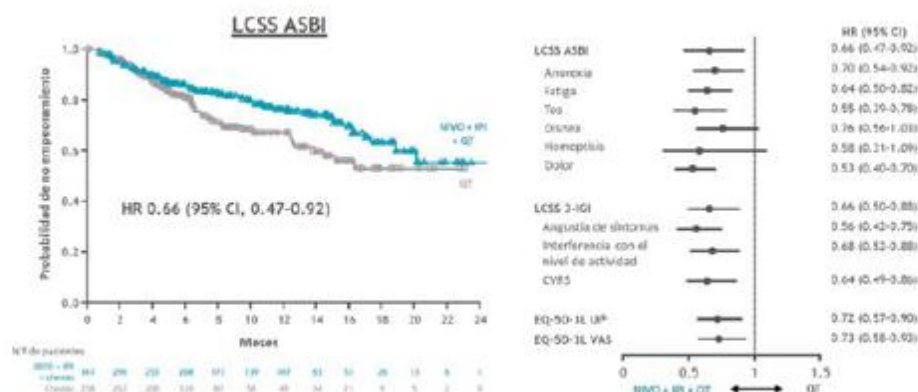


DMI: diferencia minimamente importante.

Las tasas de finalización fueron en su mayoría comparables entre los brazos de tratamiento y por encima del 80%. Nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia mostró una disminución del riesgo y un retraso en el tiempo hasta el deterioro definitivo de la CVRS, en comparación con la quimioterapia sola (Figura 12). El tiempo hasta el deterioro definitivo se define como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer deterioro que cumplió o superó el DMI, siempre que todas las evaluaciones posteriores también cumplieran o superaran el DM. El tiempo hasta el deterioro definitivo puede proporcionar resultados de CVRS más significativos, en comparación con otras medidas, como el tiempo hasta el primer deterioro, si solo se tienen en cuenta los pacientes con deterioro continuo que cumplen con DMI. El tiempo hasta el primer deterioro puede incluir a los pacientes que se deterioran en una visita, pero

luego mejoran en un análisis posterior, y es posible que no capten el efecto del tratamiento con tanta fiabilidad como el tiempo hasta el deterioro definitivo.

Figura 12. Tiempo hasta el deterioro definitivo- CheckMate-9LA



Fuente: adaptado de Reck M, et al. 2020

Nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia logró mejoras estadísticamente significativas en el tiempo hasta el deterioro definitivo (durante el tratamiento y el seguimiento) en comparación con la quimioterapia basada en LCSS ASBI (HR: 0,66; IC 95%: 0,47-0,92) (Figura12). Estos resultados muestran que los pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia lograron un mayor tiempo con el control de los síntomas en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. Además, nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia mostró mejoras significativas en el tiempo hasta el deterioro de LCSS 3-IGI (HR: 0,66; IC 95%: 0,50-0,88), IU EQ-5D- 3L (HR: 0,72; IC 95%: 0,57-0,90) y EVA EQ-5D-3L (HR: 0,73; IC 95%: 0,58-0,93) en comparación con la quimioterapia (Figura 12). El tiempo mejorado hasta el deterioro demuestra la CVRS mantenida con nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola. Al mantener la CVRS, los pacientes pueden permanecer en tratamiento durante más tiempo, lo que mejora los beneficios clínicos (19).

Revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles.

En la elección de la primera línea de tratamiento de los paciente con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) enfermedad avanzada, la opción más adecuada requiere tener en cuenta variables tales como el estado general de paciente, histología, factores predictivos, toxicidad y CV en una situación no curativa. En ese sentido, uno de los factores determinante en dicha la elección en pacientes con CPNM nativos para mutaciones, incluye la determinación de la expresión de PD-L1, además de la histología.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD1 que ha sido investigado en primera línea de tratamiento en el CPNM avanzado con resultados favorables, tanto en histología escamosa como no escamosa.

En paciente con CPNM no escamoso (NSQ), nativos para mutaciones drivers, no seleccionados por expresión de PD-L1, la asociación de **pembrolizumab** (200 mgr iv cada 21 días) a la combinación de platino y pemetrexed ha demostrado mejorar los resultados conseguidos con esa misma quimioterapia sola. En el trabajo fase III KEYNOTE-189, la asociación de pembrolizumab a la quimioterapia mejoró la Supervivencia Global (SG) a los 12 meses con respecto a solo quimioterapia como uno de sus objetivos principales del trabajo (69 versus 49%; hazard ratio [HR] 0,49, 95% CI 0,38-0,64) independientemente de la determinación de PD-

L1 (<1 % – 62 versus 52% ;HR 0,59, 95% CI 0,38-0,92) (1 a 49 %– 72 versus 51% ;HR 0,55, 95% CI 0,34-0,90) ($\geq$ 50 %– 73 versus 48 % ; HR 0,42, 95% CI 0,26-0,68). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) como otro de los objetivos primarios del estudio fue también mejorado con la asociación de pembrolizumab (8,8 versus 4,9 meses; HR 0,52, 95% CI 0,43-0,64) sin que esas ventajas tuviesen repercusión en el perfil de toxicidad registrado ($\geq$ grado 3: 67% con la asociación de pembrolizumab vs 66%). Dato a destacar en ese estudio ha sido el que se permitió el cruce de tratamiento a pembrolizumab como segunda línea en el caso de progresión a la primera con quimioterapia convencional sin que ello tuviese repercusión en la ventaja terapéutica registrada (20). Similares resultados han sido descritos en el estudio fase II con asignación aleatoria KEYNOTE-021 con idéntico diseño pero incluyendo a un menor número de pacientes (21).

En el CPNM escamoso (SQ), el estudio fase III KEYNOTE-407 llevado a cabo en pacientes no seleccionados por PD-L1, la asociación de pembrolizumab (200 mgr iv cada 21 días) a la combinación estándar de carboplatino con paclitaxel o nab-paclitaxel ha demostrado mejorar la SG (mediana 15,9 11,3 meses; HR 0,64; 95% CI 0,49-0,85) y SLP (mediana, 6,4 versus 4.8 meses; HR 0,56, 95% CI 0,45-0,70) con respecto a solo quimioterapia, independientemente de los valores negativos o positivos en la determinación de PD-L1 y sin que hubiese un incremento en el porcentaje de toxicidades ($\geq$ grade 3; 70% versus 68%) (22).

En el CPNM independiente del subgrupo histológico, el estudio fase III KEYNOT-042 llevado a cabo en pacientes en primera línea de tratamiento nativos para mutaciones drivers con $\geq$ 1 % PD-L1 expresión, pembrolizumab como agente único (200 mgr iv cada 21 días) fue comparado con una combinación convencional de quimioterapia basada en platino dependiente del tipo de histología. No se permitía cruce de tratamiento con pembrolizumab a la progresión, siendo los resultados beneficiosos a pembrolizumab como agente único en términos de SG (mediana de 17 versus 12 meses; HR 0.81; 95% CI 0,71-0,93). Dicha ventaja esta sustentada por el beneficio predominante del grupo con una expresión PD-L1 de $\geq$ 50% en los que la mediana de SG fue de 20 meses versus 12 meses con quimioterapia (HR 0,69; 95% CI 0,56-0,85). Por el contrario, el beneficio desaparece en el grupo con expresión entre 1 y 49 % (13,4 versus 12,1 meses (HR 0,92, 95% 0,77-1,11) (23). Esos resultados van en la línea de lo descrito en el estudio fase III KEYNOTE 024 llevado a cabo en el mismo tipo de pacientes pero que debían cumplir el criterio de tener $\geq$ 50 % de expresión PD-L1, independientemente del grupo histológico. En base a los resultados de este último estudio, pembrolizumab ha conseguido la aprobación como agente único (200 mgr cada 21 días) en este exclusivo tipo de pacientes al demostrar mejores resultados que la quimioterapia convencional, con una mediana de SLP como objetivo primario de 10,3 meses frente a 6 meses con la quimioterapia convencional (HR 0,50, 95% CI 0,37-0,68) y con una mediana de SG con pembrolizumab de 30 versus 14,2 con quimioterapia (HR 0,63, 95% CI 0,47-0,86) (32). En ambos estudios (KEYNOTE 024 y 042) pembrolizumab como agente único demostró una menor toxicidad con respecto al grupo de quimioterapia ($\geq$ grado III; 27 versus 53%) incluyendo neumonitis severa (2,6%)(23,24).

Hasta el momento no existen estudios comparativos entre pembrolizumab como agente único frente a su asociación con quimioterapia, manteniéndose la incógnita si la combinación es superior en pacientes con alta expresión de PD-L1. Deducciones indirectas en este grupo de pacientes desde los resultados del KEYNOTE 189 y 024 sugieren una eficacia similar para la combinación frente a pembrolizumab como agente único (70% de pacientes vivos a los 12 meses) (21,24).

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 que ha sido investigado también en primera línea de tratamiento en el CPNM avanzado con resultados favorables, tanto en histología escamosa como no escamosa.

En el estudio fase III IMpower 110, pacientes con CPNM nativos para mutaciones driver y con $\geq 50\%$ de expresión PD-L1 en TC3 o $\geq 10\%$ expresión en infiltración tumoral (IC3) fueron asignados de forma aleatoria 1:1 a recibir atezolizumab 1200 mg cada 3 semanas (brazo A), o 4 o 6 ciclos de quimioterapia basado en platino (brazo B). En un análisis interino, atezolizumab como agente único mejoró la SG comparado con la quimioterapia (mediana 20,2 versus 13,1 meses; HR 0,595, 95% CI 0,398–0,890, $P=0,0106$). La mediana de SLP fue mejor para el grupo de pacientes tratados con atezolizumab (8,11 vs 5 meses; 95% CI 4,2–5,7 vs 0,45–0,88, $P=0,007$) (25).

En el estudio **fase III IMpower 150** llevado a cabo en pacientes con **histología no escamosa (NSQ)** sin selección de población por PD-L1, se comparó la combinación de carboplatino+paclitaxel sola frente a su asociación con atezolizumab (ACP) o con atezolizumab+bevacizumab (ABCP) o bevacizumab (BCP). Una de las características de este trabajo fue que no permitían cruzamiento pero sí la inclusión de pacientes EGFR o ALK positivos previamente tratados con agentes diana. En el análisis de pacientes EGFR/ALK nativos, aquellos tratados con ABCP tuvieron una mejor SLP (mediana de 8,3 versus 6,8 meses; HR 0,62, 95% CI 0,52-0,74) y SG (19,2 versus 14,7 meses; HR 0,78, 95% CI 0,64-0,96) con respecto al grupo tratado con BCP. Destacable el hecho de que ese beneficio también se observó en pacientes incluidos que eran EGFR o ALK positivos y que habían sido previamente tratados (14% de la población estudiada) (26). Mas recientemente se han dado a conocer resultados del estudio **fase III IMpower 132** incluyendo a pacientes con CPNM **no escamoso (NSQ)** nativos para EGFR o ALK, comparando la combinación de platino+pemetrexed asociada o no a Atezolizumab x 4-6 ciclos seguido en caso de no progresión por un mantenimiento de pemetrexed+atezolizumab o pemetrexed. Los datos presentados muestran una ventaja en SLP (mediana de 7,6 versus 5,2 meses; HR 0,60; 95% CI: 0,49-0,72) y SG (18 versus 13 meses; HR: 0,81; 95% CI: 0,64-1,03, $p: 0,07$) a favor de la asociación con atezolizumab (27). En **histología escamosa (SQ)**, el estudio **fase III IMpower 131** incluyó a pacientes en primera línea no seleccionados por PD-L1 comparando la combinación de carboplatino y nab-paclitaxel sola o asociada a atezolizumab. En los resultados presentados, la incorporación de atezolizumab ha mostrado una ventaja en SLP (mediana de 6,3 versus 5,6 meses; HR 0,7, 95% CI 0,60-0,85) con la mayor ventaja para el grupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$). En términos de SG no hubo ventaja en el grupo de atezolizumab de forma global (14 vs 13,9 meses) pero sí en los que tenían alta expresión de PD-L1 (23,6 versus 14,1 meses; HR 0,56; 95% CI 0,32-0,99) y peor en PD-L1 bajo (12,4 versus 16,6 meses; HR 1,34; 95% CI 0,95-1,90) (28).

Nivolumab un anticuerpo monoclonal anti PD1 como agente único en primera línea ha sido comparado frente a la quimioterapia convencional en el estudio **fase III CheckMate 026** incluyendo pacientes con CPNM y PD-L1 positivo ($> 5\%$). Los resultados han sido negativo tanto en su objetivo primario de SLP (HR 1,15, 95% CI 0,91-1,45) como SG (HR 1,02, 95% CI 0,80-1,30) (29). A su vez, en este mismo tipo de población el estudio múltiple **fase III CheckMate 227**, se ha comparado frente a la quimioterapia convencional con platino, la combinación de [nivolumab](#) + [ipilimumab](#) o bien nivolumab como agente único (solo para PD-L1 $\geq 1\%$) o nivolumab + quimioterapia (PD-L1 $< 1\%$). Los resultados con **nivolumab + ipilimumab** frente a quimioterapia en pacientes con carga mutacional (TMB) > 10 (299 de 679 pacientes evaluables) demuestran una mediana de SLP superior a favor de la inmunoterapia (7,2 versus 5,4 meses; HR 0,58, 95% CI 0,41-0,81). El beneficio visto fue independiente de la determinación

de PD-L1. En un análisis por subgrupos, pacientes tratados con quimioterapia sola versus **quimioterapia + nivolumab** han demostrado ventaja con este último esquema pero exclusivamente en aquellos pacientes con TMB alto (≥ 10 mutaciones x megabase) con una mediana de SLP de 5,6 versus 4,7 meses en el grupo de quimioterapia sola (HR 0,74, 95% CI 0,58-0,94) (30).

En esa misma línea el estudio fase III MYSTIC comparando solo durvalumab (antiPD-L1) frente a durvalumab + tremelimumab (antiCTLA4) o quimioterapia convencional en primera línea de tratamiento describe en un análisis exploratorio una ventaja en SG a favor de la combinación de durvalumab+tremelimumab frente a quimioterapia en los pacientes con TMB alto (≥ 20 mutations/Mb) (21,9 versus 10 meses, HR 0,49)(31).

Más recientemente el estudio **fase III CheckMate 9LA** ha evaluado nivolumab más ipilimumab asociado a 2 ciclos de quimioterapia basada en una combinación de platino dependiendo del tipo histológico en CPNM avanzado nativo frente a 4-6 ciclos de quimioterapia convencional. En un análisis preliminar la mediana de supervivencia global ha sido favorable a la asociación de inmunoterapia con dos ciclos de quimioterapia versus solo quimioterapia (14,1 versus 10,7 months: HR 0,69, $P=0,0006$). En el análisis por subgrupos la ventaja en supervivencia se mantenía independientemente del tipo histológico (no escamoso: 14,5 versus 9,1 months, HR 0,62) (no-escamoso 11,9 vs 7 meses, HR 0,69) y expresión de PD-L1 (positive $\geq 1\%$, HR 0.64; PD-L1 $< 1\%$, HR 0.62) (19).

En resumen, con la incorporación en primera línea de la inmunoterapia basada en los inhibidores de puntos de control inmunológico (checkpoint) se ha conseguido un nuevo hito en la mejora y perspectivas de supervivencia y calidad de vida de los pacientes con CPNM metastático sin mutaciones drivers. En base a los resultados de los estudios analizados **pembrolizumab y atezolizumab** como agentes únicos pueden considerarse un tratamiento eficaz en los casos con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ independientemente del subgrupo histológico. Para aquellos con una expresión menor, negativa o no posible de realizar, la asociación de pembrolizumab o atezolizumab a la quimioterapia convencional con esquemas de platino o la asociación de nivolumab con ipilimumab pueden ser considerados un tratamiento de elección independientemente del subgrupo histológico.

Por otra parte, la posibilidad de reducir a dos (frente a cuatro convencionales) el número de ciclos de quimioterapia de inducción asociado a inmunoterapia basada en **la combinación de nivolumab más ipilimumab** seguido por un tratamiento de mantenimiento durante dos años con estos agentes, independientemente del tipo histológico y determinación de PD-L1, se ha confirmado en base a los resultados recientes del estudio CheckMate 9LA.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

Existe una necesidad no cubierta de nuevas opciones de tratamientos eficaces en pacientes con CPNM que presenten niveles PD-L1 negativos o menor del 50% independientemente de la histología. Por otro lado, es necesaria la disponibilidad de tratamientos con menos ciclos de quimioterapia en primera línea que permitan reducir la toxicidad y su uso en posteriores líneas de tratamiento. Asimismo, existe una falta de tratamientos más eficaces en subpoblaciones especiales con peor pronóstico.

El beneficio de SG fue consistente en todos los subgrupos analizados y pre-especificados como se describe en **la figura 4 y 5**, incluyendo histología y niveles de PD-L1. Además, no se observó ningún cruce de las curvas de supervivencia general, lo que muestra el rápido control inicial de la enfermedad (19).

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

En base a los resultados del estudio CheckMate-9LA, nivolumab + ipilimumab asociado a dos ciclos de quimioterapia convencional basada en platino como tratamiento de inducción seguido del mantenimiento durante dos años permite reducir el número de ciclos de quimioterapia a la mitad con respecto a otros esquemas y combinaciones de inmunoterapia y quimioterapia en primera línea (dos ciclos frente a 4 convencional), mejorando la SG, retrasando la progresión de la enfermedad y manteniendo la calidad de vida cuando se compara con quimioterapia convencional.

Su utilización está indicada en primera línea de tratamiento de forma preferible para aquellos pacientes con CPNM avanzado candidatos a recibir quimioterapia convencional independientemente del tipo histológico o valores de PD-L1 y sin presencia de mutaciones driver EGFR o ALK .

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

Agencias Reguladoras:

a) Aprobaciones FDA (32)

El 26 de mayo de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó la combinación de nivolumab (OPDIVO, Bristol-Myers Squibb Co.) más ipilimumab (YERVOY, Bristol-Myers Squibb Co.) y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino como primera línea tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o del linfoma quinasa anaplásico (ALK).

b) Aprobación de EMA (33)

El 18 de septiembre de 2020, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó la aprobación de la combinación de inmunoterapia dual nivolumab (Opdivo) más ipilimumab (Yervoy) con 2 ciclos de quimioterapia a base de platino para el tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico cuyos tumores no albergan una mutación sensibilizante del EGFR o una translocación de ALK.

c) Aprobación Agencia reguladora Canadiense (CADTH) (34)

La agencia reguladora canadiense, CADTH, ha publicado recientemente el informe de evaluación de la combinación de nivolumab, ipilimumab y dos ciclos de quimioterapia en el tratamiento del CPNM en primera línea.

- En cuanto a los resultados del ensayo clínico CheckMate-9LA, la CADTH concluyó que las mejoras en la SG y la SLP son clínicamente significativas, independientes de la expresión de PD-L1 o histología. El informe reconoce que la duración del seguimiento en el ensayo fue breves y la SG es inmadura; sin embargo, se consideró que se alcanzó la mediana de SG en cada grupo de tratamiento, todos los resultados de eficacia mostraron un beneficio de tratamiento consistente a favor de nivolumab / ipilimumab más QT versus QT, y estos resultados se observaron en la mayoría de los subgrupos de pacientes preespecificados1.
- Se concluyó que hay un beneficio clínico general neto de nivolumab/ipilimumab más dos ciclos de QT comparado con QT solo como tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM avanzado sin aberraciones tumorales EGFR o ALK1.
- Se concluyó que nivolumab/ipilimumab más QT se alinea con valores del paciente en el sentido de que proporciona una opción de tratamiento que limita la duración de la

quimioterapia, mejora la SG, retrasa la progresión de la enfermedad, mantiene la calidad de vida y tiene toxicidades manejables.

- El reembolso está supeditado a la mejora del coste-eficacia

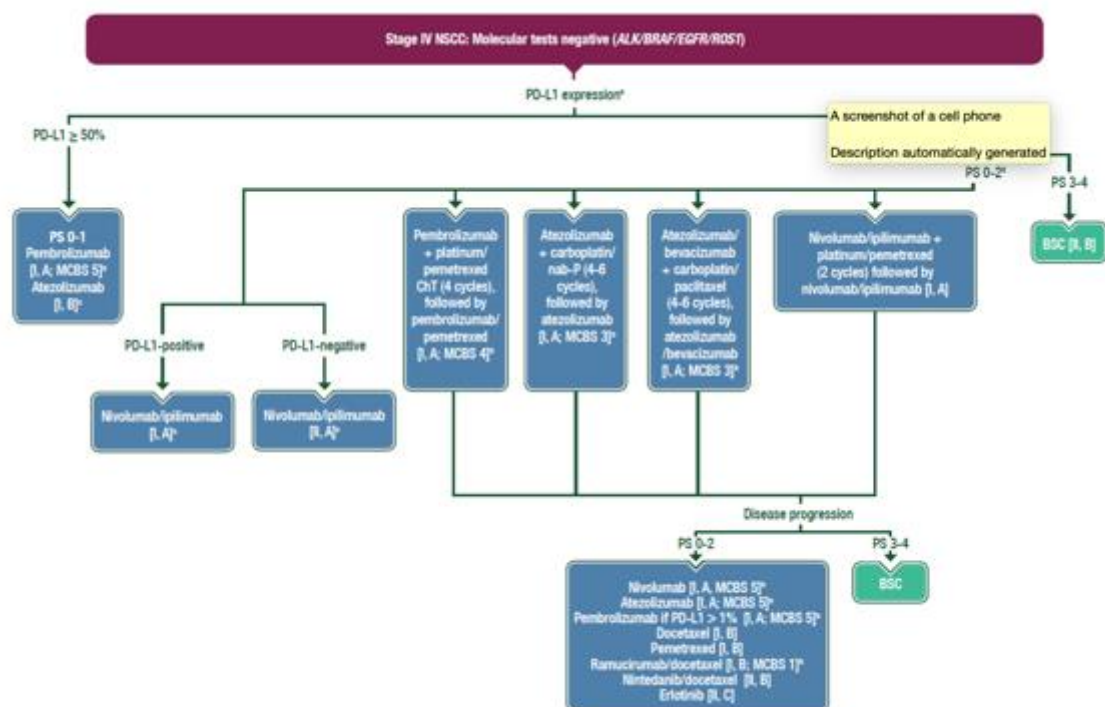
Guías Nacionales e Internacionales:

a. Guía SEOM mas reciente. (35)

En la fecha de publicación de las Guías clínicas de la SEOM la combinación a la que se hace referencia en este posicionamiento en primera línea de tratamiento del CPNM no estaba presente.

b. Guías ESMO (36):

El tratamiento con Nivolumab+Ipilimumab+2 ciclos de quimioterapia en la 1ª línea del CPNM está recomendado por ESMO con categoría IA.



c. Guías técnicas NCCN (37)

El tratamiento con Nivolumab+Ipilimumab+2 ciclos de quimioterapia en la 1ª línea del CPNM se recomienda como una opción de preferencia con categoría 1.

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 0–1)

No contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors^c

Preferred

- Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (category 1)^{1,2,d}
- Pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed (category 1)^{2,d}

Other Recommended

- Atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^g (category 1)^{3,d,f,g,h}
- Atezolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{4,d}
- Nivolumab/ipilimumab^{5,d}
- Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin)^{6,d} (category 1)

SQUAMOUS CELL CARCINOMA (PS 0–1)

No contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors^c

Preferred

- Pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel^{34,d} (category 1)
- Pembrolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{34,d} (category 1)

Other recommended

- Nivolumab/ipilimumab^{5,d}
- Nivolumab/ipilimumab/paclitaxel/carboplatin^{6,d} (category 1)

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”

a. Coste-oportunidad general

La indicación nivolumab+ipilimumab asociada con dos ciclos de quimioterapia se sustenta en los resultados del ensayo clínico CheckMate-9LA dando la oportunidad de reducir el número de ciclos administrar de quimioterapia para pacientes diagnosticados de un CPNM avanzado en primera línea, sin alteraciones moleculares en EGFR o ALK, independientemente del tipo histológico y determinación de PD-L1. Esta indicación supondría un potencial menor riesgo de toxicidad derivada de la quimioterapia reduciendo las visitas al hospital y posibilidad de revisiones telemáticas.

No existen datos disponible con respecto a coste-eficacia, comparando este esquema con otros basados en cuatro ciclos de quimioterapia convencional asociados a otros agentes inunmológicos como pembrolizumab o atezolizumab o con respecto a inmunoterapia como agente único en poblaciones con PD-L1 $\geq$ 50%.

b. Balance entre beneficio y toxicidad.

En el estudio CheckMate-9LA en CPNM 1L, nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia demostró una disminución estadísticamente significativa del riesgo y un retraso en el tiempo hasta el deterioro definitivo de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en comparación con la quimioterapia. También se demostró un perfil de seguridad manejable sin nuevas señales de seguridad según los ensayos anteriores que evaluaban nivolumab más ipilimumab y quimioterapia. Nivolumab más ipilimumab con quimioterapia limitada condujo a tasas más bajas de AART típicamente asociadas con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola (19).

c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

En el estudio CheckMate-9LA en CPNM 1L, nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia demostró un beneficio de SG consistente en todos los subgrupos analizados y pre-especificados como se describe en la figura 3, incluyendo histología e independientemente de los niveles de PD-L1 (19). No existe ningún subgrupo específico que se pueda beneficiar de forma más evidente, pudiendo ser un esquema adecuado para aquellos pacientes más frágiles para recibir cuatro ciclos de quimioterapia.

Además, no se observó ningún cruce de las curvas de supervivencia general, lo que muestra el rápido control inicial de la enfermedad siendo un factor a tener en cuenta en pacientes con alto riesgo por la localización metastática como en SNC. No existe suficiente representación numérica en el estudio para pacientes con más de 75 años o nunca fumadores que puedan confirmar su ausencia de beneficio terapéutico.

En el momento actual no hay opciones de inmunoterapia asociada a quimioterapia aprobadas que utilicen menos de cuatro ciclos de inducción, por lo que el estudio CheckMate-9LA en CPNM primera línea constituye una nueva opción terapéutica con indicación (19,20,26).

No existen datos que demuestren superioridad en mantener más allá de dos ciclos de quimioterapia la inducción de tratamiento combinada con inmunoterapia.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

Reducción en el número de ciclos necesarios de inducción de quimioterapia asociado a inmunoterapia

Dosis bajas de Ipilimumab para menor toxicidad

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

Reducción del número de visitas derivada de controles analíticos, revisiones, posibilidad de hacer controles telemáticos con la QT, menor necesidad de tener que faltar al trabajo.

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

La reducción del número de ciclos de quimioterapia no parece suponer un ahorro en recursos al requerir la utilización de otro agente como ipilimumab asociado a nivolumab en el mantenimiento durante dos años como máximo.

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

De acuerdo a los datos publicados por REDECAN en 2020, se diagnosticaron en España 21.847 casos de cáncer de pulmón en varones y 7791 en mujeres (total 28.638) (38).

- Un 85% corresponderán a CPNM= 24.342

- El 50% presentarán un estadio metastásico (IV)= 12.170

- Un 15% de pacientes no reunirán criterios para recibir una quimioterapia de primera línea (pacientes con comorbilidades severas, presencia de insuficiencia renal, estado general deteriorado, inmunocomprometidos)= 1825

-Un 15% de pacientes presentarán alteraciones moleculares en EGFR, ALK o ROS1= 1825

-Un 30% de pacientes presentarán una expresión elevada de PD-L1 ($\geq 50\%$) y podrán ser candidatos a un tratamiento de primera línea con pembrolizumab o atezolizumab en estrategia de monoterapia= 3650

- Por tanto, teniendo en cuenta estas consideraciones, la cifra aproximada de pacientes en un año candidatos a recibir esta combinación de tratamiento podría ser de unos 4870 pacientes.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

La información actual de la que se dispone en base a los estudios publicados en pacientes con CPNM avanzado confirma la superioridad de la asociación de inmunoterapia y quimioterapia frente a solo quimioterapia basada en combinaciones de platino independientemente del tipo histológico y expresión de PD-L1. Sin embargo, son necesarias investigaciones centradas en la identificación de los pacientes con las mayores posibilidades de beneficiarse a largo plazo de la estrategia terapéutica combinando quimioterapia e inmunoterapia frente a solo inmunoterapia. Los resultados que se conocen hasta la fecha con respecto al uso de biomarcadores como la expresión de PD-L1 o la carga mutacional, son insuficientes para asegurar o distinguir una población seleccionada que no requiera de la participación de quimioterapia en la primera línea de tratamiento asociada a la inmunoterapia. Es prioritario por tanto, explorar nuevos y emergentes biomarcadores promocionando estudios comparativos entre inmunoterapia frente a su asociación con quimioterapia y el número de ciclos de inducción imprescindibles. No existen datos comparativos para afirmar que la combinación de quimioterapia e inmunoterapia pueda ser superior o similar en términos de TRO, SLP o SG frente a solo inmunoterapia con pembrolizumab o atezolizumab en aquellos

pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ o la combinación de Inmunoterapia frente a quimioterapia en TMB $> 10\%$.

El estudio CheckMate-9LA en CPNM 1L, nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia no ha sido comparado con otros esquemas de quimioterapia e Inmunoterapia con un mayor número de ciclos de quimioterapia y requiere un mayor tiempo de seguimiento que consolide sus resultados.

6. CONCLUSIONES

En el estudio CheckMate-9LA en CPNM primera línea de tratamiento, nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia de inducción seguido de un periodo de mantenimiento de dos años con la combinación de inmunoterapia para pacientes sin progresión a la inducción, demostró una reducción estadísticamente significativa del 34% en el riesgo de muerte en comparación con la quimioterapia sola (mediana de SG de 15,6 vs 10,9 meses para quimioterapia; HR: 0,66, IC 95%: 0,55-0,80, $P=0,0006$). Las tasas de SG a los 6 meses fueron del 81% vs 73% y al año del 63% vs 47 % de nivolumab más ipilimumab con 2 ciclos de quimioterapia basada en platino vs quimioterapia respectivamente. Esta ventaja es independiente del tipo histológico o valores en la determinación y expresión de PD-L1 (19).

En el estudio CheckMate-9LA también se demostró un perfil de seguridad manejable sin nuevas señales de seguridad según los ensayos anteriores que evaluaban nivolumab más ipilimumab y quimioterapia (Reck 2020^a). Nivolumab más ipilimumab con quimioterapia limitada condujo a tasas más bajas AART típicamente asociadas con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola (AART total 92% vs 88%; AART graves 30% vs 18%) (Tab5)(Figuras 8,9). Cabe destacar que nivolumab más ipilimumab con quimioterapia mostró una disminución estadísticamente significativa del riesgo y un retraso en el tiempo hasta el deterioro definitivo de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en comparación con la quimioterapia evaluado desde el inicio por LCSS ASBI y LCSS 3-IGI (figuras 10-12)(19).

No existe evidencia comparativa entre otras combinaciones de Inmunoterapia con cuatro ciclos de quimioterapia convencional ni con respecto a solo inmunoterapia en poblaciones de pacientes con CPNM con PD-L1 $\geq 50\%$.

En la fase de inducción el tratamiento se administra con nivolumab 360 mg cada 3 semanas más ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas con dos ciclos de quimioterapia basada en platino (en función de histología) cada 3 semanas.

En el grupo de pacientes que no experimentan progresión de la enfermedad, la duración del tratamiento de mantenimiento con nivolumab más ipilimumab con el mismo esquema y dosis se mantiene hasta la progresión, toxicidad inaceptable o el cumplimiento de dos años de tratamiento.

7. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación con nivolumab 360 mg cada 3 semanas más ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas asociado a dos ciclos de quimioterapia basada en platino (en función de histología) en primera línea para el CPNM avanzado independientemente del tipo histológico o expresión de PD-L1, sin alteraciones moleculares en EGFR o ALK y que mantengan un adecuado estado funcional (ECOG 0-1) sin restricciones en la localización metastática.

En la línea de la aprobación con condiciones de la Agencia reguladora Canadiense (CADTH) se recomienda una evaluación coste-eficacia y coste-efectividad con respecto a otras alternativas de tratamiento en pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$ (pembrolizumab o atezolizumab como agentes

únicos) así como con pembrolizumab o atezolizumab asociados a cuatro ciclos de quimioterapia convencional para aquellos con PD-L1 < 50% y dependiendo del subtipo histológico.

7. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales, como consultor y recibido soporte de viaje y estancia para la asistencia de reuniones científicas por parte de Roche, Amgen, Merck Serono, Pfizer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, MSD Oncology, Novartis y Janssen-Cilag, Los honorarios derivados de las actividades educacionales y como consultor son donadas a una Fundación para la Investigación y la Innovación en Biomedicina.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013 Jan;63(1):11-30. PubMed PMID: 23335087.
2. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *The Lancet Oncology*. 2013 Nov;14(12):1165-74. PubMed PMID: 24131614.
3. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2019 Aug;94(8):1623-40. PubMed PMID: 31378236.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015 Sep;10(9):1240-2. PubMed PMID: 26291007.
5. Takamochi K, Ohmiya H, Itoh M, Mogushi K, Saito T, Hara K, et al. Novel biomarkers that assist in accurate discrimination of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung. *BMC cancer*. 2016 Sep 29;16(1):760. PubMed PMID: 27681076. Pubmed Central PMCID: 5041559.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019 Jan;69(1):7-34. PubMed PMID: 30620402.
7. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27. PubMed PMID: 27664245.
8. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002 Nov 1;20(21):4285-91. PubMed PMID: 12409326.
9. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Aug 10;31(23):2895-902. PubMed PMID: 23835707.
10. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh 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. *Journal of Clinical Oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Mar 10;27(8):1227-34. PubMed PMID: 19188680.
11. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2006 Dec 14;355(24):2542-50. PubMed PMID: 17167137. 38
12. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *Jama*. 2019 Aug 27;322(8):764-74. PubMed PMID: 31454018.
13. Ackermann CJ, Reck M, Paz-Ares L, Barlesi F, Califano R. First-line immune checkpoint blockade for advanced non-small-cell lung cancer: Travelling at the speed of light. *Lung cancer*. 2019 Aug;134:245-53. PubMed PMID: 31319988.
14. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015 Jul 9;373(2):123-35. PubMed PMID: 26028407. Pubmed Central PMCID: 4681400.
15. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. PubMed PMID: 26712084.
16. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label,

- multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21;389(10066):255-65. PubMed PMID: 27979383.
17. <http://www.ema.europa.eu>
 18. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-257-1>
 19. Paz-Ares L, Ciuleano T, Cobo M, 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*.2021; VOLUME 22, ISSUE 2, P198-211.
 20. 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.
 21. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17:1497.
 22. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2040.
 23. Lopes G, Wu YL, Kudaba I, Kowalski D. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol* 2018; 36S: ASCO #LBA4.
 24. 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.
 25. Roy S Herbst, [Giuseppe Giaccone](#), [Filippo de Marinis](#), [Niels Reinmuth](#) et al. **Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC**. *N Engl J M*. . 2020 Oct 1;383(14):1328-1339.
 26. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 378:2288.
 27. F. Barlesi¹, M. Nishio², M. Cobo³, et al. Imponer 132: Atezolizumab in combinatio with pemetrexed and platinum-base chemotherapy in advanced Nonsquamous, ESMO 2018 Congress, *Ann Oncol* (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237.
 28. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMPower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2018; 36S: ASCO #LBA9000
 29. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:2415.
 30. Borghaei H, Hellman MD, Paz-Ares LG, et al. Nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy (Chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: Results from CheckMate 227. *J Clin Oncol* 2018; 36S: ASCO #9001.
 31. Nauver A, Rizvis byoung Chul Cho, Niels Reinmuth, Ki Hyeong Lee, et al.Durvalumab With or Without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 May 1;6(5):661-67.
 32. U.S. Food and Drug Administration Approves Opdivo® (nivolumab) + Yervoy® (ipilimumab) Combined with Limited Chemotherapy as First-Line Treatment of Metastatic or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. <https://news.bms.com/press-release/corporatefinancial-news/us-food-and-drugadministration-approves-opdivo-nivolumab-ye-2>
 33. Bristol Myers Squibb receives positive CHMP opinion recommending approval of Opdivo (nivolumab) plus Yervoy (ipilimumab) combined with two cycles of chemotherapy as first-line treatment of metastatic non–small cell lung cancer. News release. Bristol Myers Squibb. September 18, 2020. Accessed September 18, 2020. <https://bit.ly/2EdQXcW>.
 34. CADTH pCODR Clinical Guidance Report Version: Initial Publication Date: January 8, 2021
 35. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N. et el. [SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer \(2018\)](#). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):3-17.

36. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines CommitteeEuropean Society for Medical Oncology 2020. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
37. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Non–Small Cell Lung Cancer (NSCLC) address all aspects of management for NSCLC. These NCCN Guidelines Insights focus on recent updates to the NCCN Guidelines regarding targeted therapies, immunotherapies, and their respective biomarkers. **Volume/Issue: Online Publication Date:** 02 Mar2021**DOI:** <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0013>
38. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) 2020.