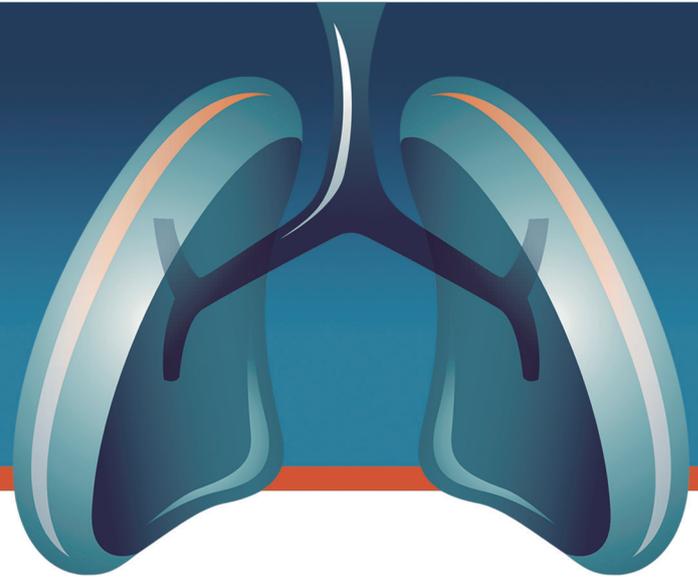


ASCO 2020

American Society of Clinical Oncology Annual Meeting

Junio del año 2020

Opdivo® (nivolumab) más Yervoy® (ipilimumab) más 2 ciclos de quimioterapia doble con platino comparado con 4 ciclos de quimioterapia como tratamiento en primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV/recurrente: Resultados del estudio CheckMate-9LA





Material dirigido al profesional de la salud prescriptor. Para mayor información de nuestros productos, sírvase consultar el inserto y ficha técnica en el siguiente enlace: <https://www.bms.com/latam/health-care-landing.html>, o contáctese con nuestro representante o departamento médico de Bristol-Myers Squibb Perú. Av. Jorge Basadre 607, Piso 2, San Isidro, Lima. Teléfono: 0800-77-139; Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com Registro Sanitario N° BE-01028 (Nivolumab) y N° EE-00915 (Ipilimumab).

Nivolumab más ipilimumab más 2 ciclos de quimioterapia doble con platino comparado con 4 ciclos de quimioterapia como tratamiento en primera línea para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV/recurrente: Resultados del estudio CheckMate-9LA

Dr. Martin Reck

Department of Thoracic Oncology, Airway Research Center North, German Center for Lung Research, Lung Clinic, Grosshansdorf, Alemania

Nivolumab e ipilimumab tienen dos mecanismos de acción diferentes pero complementarios y han mejorado la supervivencia a largo plazo en melanomas, carcinomas de células renales y cáncer de pulmón de células no pequeñas.¹⁻³ Ipilimumab induce respuestas antitumorales *de novo* de los linfocitos T, que incluyen un aumento de los linfocitos T de memoria, mientras que nivolumab restaura la función antitumoral de los linfocitos T.⁴⁻⁷

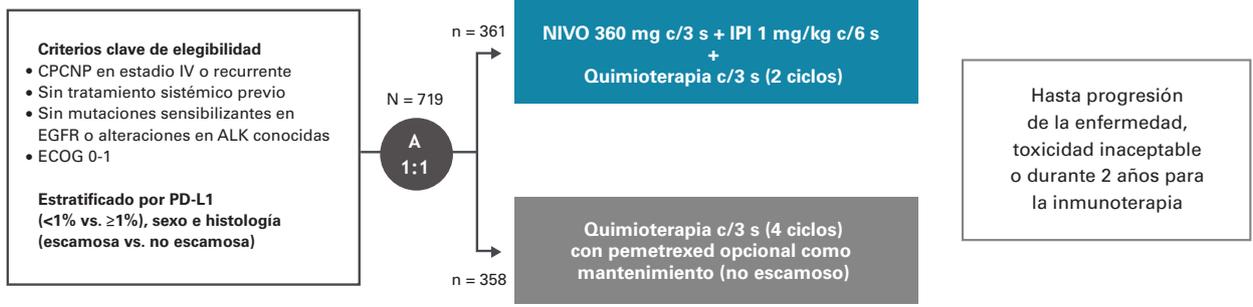
El estudio CheckMate-227 demostró una respuesta durable y un beneficio en la supervivencia global con nivolumab más ipilimumab comparado con la quimioterapia en el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas, independientemente de la histología o de la expresión de PD-L1.⁸

El agregado de un curso limitado de quimioterapia a nivolumab más ipilimumab proporcionaría posiblemente un rápido control de la enfermedad mientras que se desarrollaría el beneficio durable en la supervivencia global observado con nivolumab más ipilimumab en el estudio CheckMate-227. La parte 2 del estudio CheckMate-568 demostró que este régimen fue tolerable.⁹

CheckMate-9LA (NCT03215706) es un estudio en fase III abierto y aleatorizado que evaluó el tratamiento con nivolumab más ipilimumab más quimioterapia (2 ciclos) frente a quimioterapia (4 ciclos) para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV o recurrente. En este trabajo se presentan los resultados del análisis provisional preprogramado, así como los datos de eficacia y de seguridad con un seguimiento más prolongado.

Setecientos diecinueve pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV o recurrente, sin tratamiento sistémico previo, sin mutaciones sensibilizantes de *EGFR* o alteraciones conocidas de *ALK* y ECOG de 0-1 se aleatorizaron al grupo experimental para recibir la asociación nivolumab (360 mg cada 3 semanas) más ipilimumab (1 mg/kg cada 6 semanas) y quimioterapia (cada 3 semanas por 2 ciclos) o al grupo control para recibir quimioterapia cada 3 semanas por 4 ciclos con tratamiento de mantenimiento opcional con pemetrexed en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o durante 2 años para la inmunoterapia. **(Cuadro 1)**

Diseño del estudio CheckMate-9LA



A: Aleatorizaci3n; c/3 s: cada tres semanas; c/6 s: cada seis semanas; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; IPI: ipilimumab; NIVO: nivolumab.

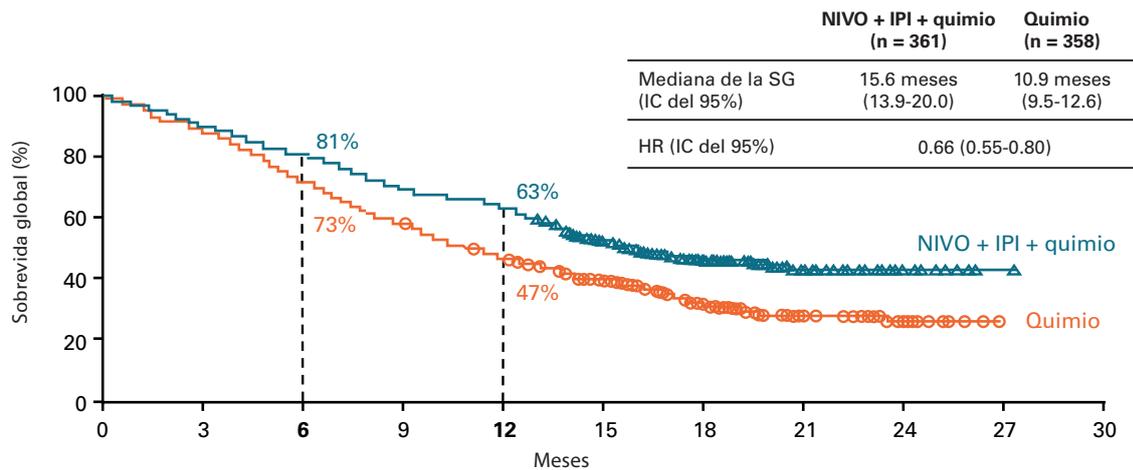
El parámetro primario de eficacia fue la sobrevida global y los parámetros secundarios, la sobrevida libre de progresión, la tasa de respuesta objetiva y la eficacia por expresi3n de PD-L1 tumoral. Los factores de estratificaci3n fueron la expresi3n de PD-L1, el g3nero y la histología. Se estimó que una muestra de ~700 pacientes aleatorizados con 402 muertes proporcionarí a un potencia del 81% para identificar un *hazard ratio* de 0.75 con un error tipo I del 5% (bilateral). El análisis provisional programado (revisado por un comit3 de control de datos externo e independiente) se realiz3 despu3s de 351 episodios observados con un seguimiento mínimo de 8.1 meses y un límite $\alpha \leq 0.033$. El comit3 de control de datos confirm3 la superioridad de nivolumab más ipilimumab más 2 ciclos de quimioterapia comparado con quimioterapia para la sobrevida global en el análisis provisional preprogramado. La sobrevida libre de progresi3n y la tasa de respuesta objetiva se analizaron jerárquicamente en caso de significancia estadística de la sobrevida global.

Las características basales de los pacientes estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos y reflejan a una poblaci3n de pacientes con c3ncer de pulm3n de células no peque3as no seleccionada. Aproximadamente el 30% tení a histologí a escamosa y el 40%, tumores PD-L1 negativos. La duraci3n del tratamiento fue mayor en el grupo bajo nivolumab más ipilimumab más 2 ciclos de quimioterapia, con una mediana de la duraci3n de 6.1 meses, comparado con 2.4 meses en el grupo quimioterapia. El 93% de los pacientes en el grupo experimental recibí a los dos ciclos programados de quimioterapia. Al momento del análisis, el 21% de los pacientes en el grupo experimental y el 8%, en el grupo control todaví a estaban bajo tratamiento.

El análisis provisional demostr3 una mejora significativa en la sobrevida global y un beneficio a favor del grupo bajo nivolumab más ipilimumab más 2 ciclos de quimioterapia, con un *hazard ratio* (HR) de 0.69; (IC del 95%: 0.55-0.87) y un valor de $p = 0.0006$. Las curvas de Kaplan-Meier se separaron r3pidamente sin cruzarse. La sobrevida libre de progresi3n y la respuesta se evaluaron jerárquicamente y tambi3n demostraron una mejoría significativa a favor del grupo experimental.

Ante un seguimiento adicional de 4 meses, la sobrevida global se confirm3 y mejor3, con una mediana de la sobrevida global de 15.6 meses comparado con 10.9 meses (HR: 0.66; IC del 95%: 0.55-0.80), y una tasa de sobrevida global a un a3o del 63% comparado con el 47%. (Cuadro 2)

Sobrevida global



IPI: ipilimumab; NIVO: nivolumab; quimio: quimioterapia; SG: supervida global.

Cabe destacar que el 34% de los pacientes en el grupo bajo quimioterapia recibieron tratamiento posterior con inmunoterapia luego de la progresión de la enfermedad.

En la mayoría de los subgrupos investigados se observó el beneficio en la supervida global. Hubo una reducción de la eficacia en los pequeños grupos de pacientes >75 años y en los que nunca fumaron. Por otra parte, se observó una interesante señal de beneficio en la supervida en el grupo de pacientes con metástasis cerebrales. (Cuadro 3)

Análisis de la supervida global por subgrupos

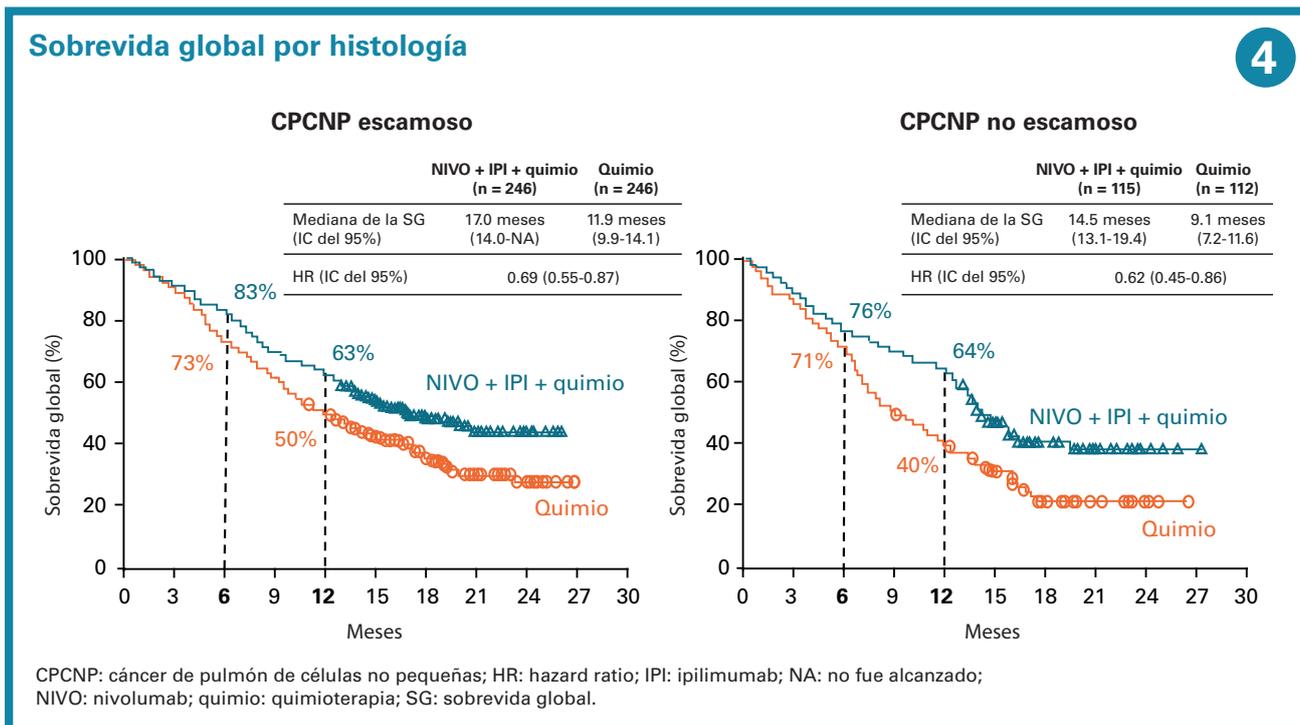
Subgrupo	Mediana de la SG, m		HR no estratificado	HR no estratificado (IC del 95%)
	NIVO + IPI + quimio n = 361	Quimio n = 358		
Todo los pacientes aleatorizados (N=719)	15.6	10.9	0.66*	
<65 años (n = 354)	15.6	10.7	0.61	
65 a <75 años (n= 295)	19.4	11.9	0.62	
≥75 años (n = 70)	8.5	11.5	1.21	
Masculino (n = 504)	14.1	9.8	0.66	
Femenino (n = 215)	19.4	15.8	0.68	
ECOG 0 (n = 225)	NA	15.4	0.48	
ECOG 1 (n = 492)	13.6	9.7	0.75	
Nunca fumó (n = 98)	14.1	17.8	1.14	
Fumador (n = 621)	15.6	10.4	0.62	
Escamoso (n = 227)	14.5	9.1	0.62	
No escamoso (n = 492)	17.0	11.9	0.69	
Metástasis hepáticas (n = 154)	10.2	8.1	0.83	
Sin metástasis hepáticas (n = 565)	19.4	12.4	0.64	
Metástasis óseas (n = 207)	11.9	8.3	0.74	
Sin metástasis óseas (n = 512)	20.5	12.4	0.65	
Metástasis en SNC (n = 207)	NA	7.9	0.38	
Sin metástasis en SNC (n = 512)	15.4	11.8	0.75	
PD-L1 <1% (n = 264)	16.8	9.8	0.62	
PD-L1 ≥1% (n = 407)	15.8	10.9	0.64	
PD-L1 1-49% (n = 233)	15.4	10.4	0.61	
PD-L1 ≥50% (n = 174)	18.0	12.6	0.66	

Seguimiento mínimo: 12.7 meses

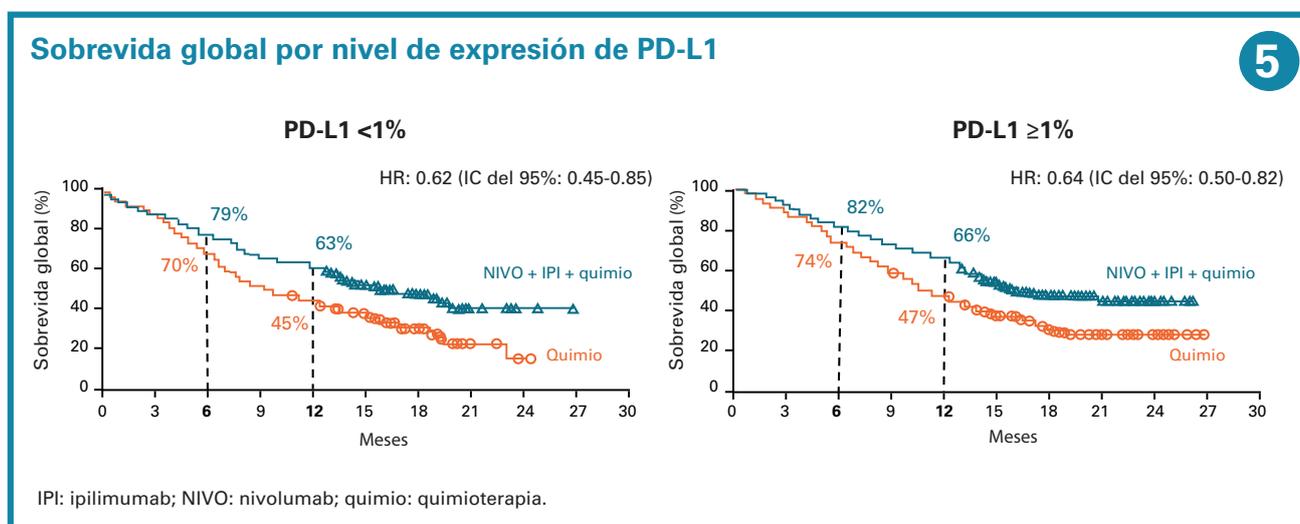


*HR estratificado; el HR no estratificado fue 0.67 (IC del 95%: 0.55-0.81)
 IPI: ipilimumab; NA: no fue alcanzado; NIVO: nivolumab; quimio: quimioterapia; SG: supervida global.

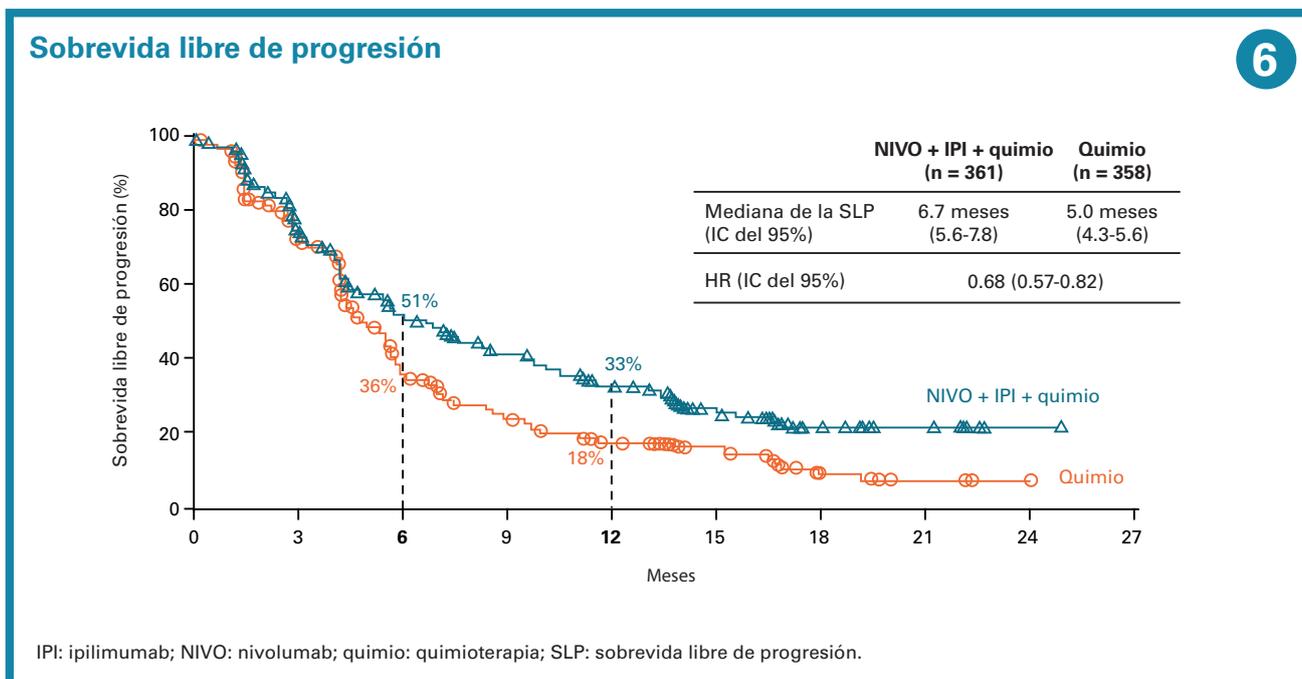
La magnitud del beneficio se observó en todas las histologías, (HR: 0.69; IC del 95%: 0.55-0.87) para los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso y (HR: 0.62; IC del 95%: 0.45-0.86) para aquellos con histología escamosa. (Cuadro 4)



Asimismo, el beneficio en la supervivencia también fue independiente del nivel de expresión de PD-L1, (HR: 0.62 ; IC del 95%: 0.45-0.85) para los pacientes con tumores PD-L1 <1% y (HR: 0.64; IC del 95%: 0.50-0.82) para aquellos con un nivel de PD-L1 ≥1%. (Cuadro 5) Este beneficio fue coincidente en diversos niveles de expresión de PD-L1.



Además de la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión también mejoró a favor del grupo nivolumab más ipilimumab más 2 ciclos de quimioterapia, (HR: 0.68; IC del 95%: 0.57-0.82) y una tasa de sobrevida libre de progresión a 1 año del 33%, comparado con el 18% del grupo bajo quimioterapia. **(Cuadro 6)**



Además, la respuesta también mejoró en el grupo nivolumab más ipilimumab más 2 ciclos de quimioterapia con una tasa de respuesta del 38%, comparado con el 25% en el grupo quimioterapia. La tasa de progresión primaria fue menor en el grupo experimental, con un 9% comparado con el 13% del grupo control.

El control de la enfermedad fue del 84% en el grupo experimental comparado con el 76% en el grupo control. También se observó una mayor duración de la respuesta, con una mediana de 11.3 meses (IC del 95%: 8.5-NA) comparado con 5.6 meses (IC del 95%: 4.4-7.5) en el grupo control; y una duración de la tasa de respuesta a los 12 meses del 49% comparado con el 24% en el grupo control. **(Cuadro 7)**

El 47% de los pacientes en el grupo nivolumab más ipilimumab más 2 ciclos de quimioterapia tuvo eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 y 4 comparado con el 38% en el grupo quimioterapia.

El 16% de los pacientes en el grupo experimental comparado con el 5% en el grupo control tuvieron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 y 4 que provocaron la discontinuación de alguno de los componentes del tratamiento, pero como ya se mencionó, la duración del tratamiento fue más prolongada en el grupo experimental (6.1 meses) que en el grupo control (2.4 meses).

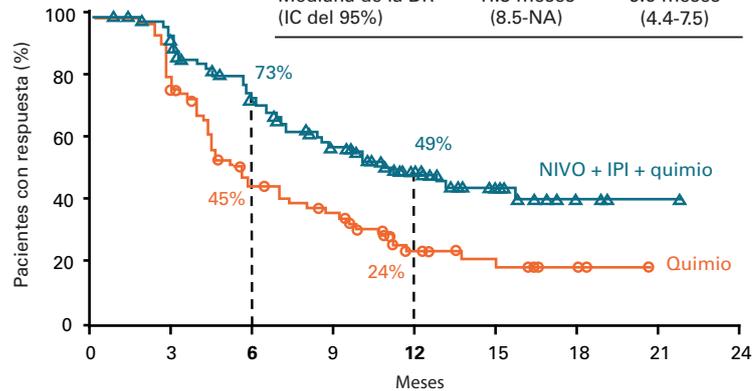
Tasa de respuesta global y duración de la respuesta

Tasas de respuesta

	NIVO + IPI + quimio (n = 361)	Quimio (n = 358)
Tasa de respuesta objetiva, n (%)	138 (38)	89 (25)
Odds ratio (IC del 95%)		1.9 (1.4-2.6)
Mejor respuesta global, n (%)		
Respuesta completa	8 (2)	4 (1)
Respuesta parcial	130 (36)	85 (24)
Enfermedad estable	164 (45)	185 (52)
Progresión de la enfermedad	32 (9)	45 (13)
Tasa de control de la enfermedad, n (%)	302 (84)	274 (76)

Duración de la respuesta

	NIVO + IPI + quimio (n = 138)	Quimio (n = 89)
Mediana de la DR (IC del 95%)	11.3 meses (8.5-NA)	5.6 meses (4.4-7.5)



DR: duración de la respuesta; IPI: ipilimumab; NA: no fue alcanzado; NIVO: nivolumab; quimio: quimioterapia.

La tasa de muertes relacionadas con el tratamiento fue baja, 2% para ambos grupos. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes fueron náusea, anemia, astenia y diarrea.

Cuando se analizaron los eventos adversos asociados comúnmente con la quimioterapia, se observó una menor incidencia de eventos adversos hematológicos súbitos como anemia, neutropenia y trombocitopenia en el grupo bajo nivolumab más ipilimumab más 2 ciclos de quimioterapia.

La frecuencia de los eventos adversos asociados a la inmunoterapia fue muy similar a los resultados del estudio CheckMate-227.

La intensidad de estos eventos adversos fue leve a moderada, y los más frecuentes fueron los episodios cutáneos, endocrinos y gastrointestinales.

Conclusiones

- El estudio CheckMate-9LA logró su parámetro primario de eficacia de la sobrevida global en el análisis provisional preprogramado (HR: 0.69, $p = 0.0006$).
- Se observó una mejora clínicamente relevante en todos los parámetros de eficacia, la que aumentó ante un mayor seguimiento. Con un seguimiento mínimo de 12 meses, el beneficio en la sobrevida global aumentó aún más (HR: 0.66)
- La magnitud del beneficio con nivolumab más ipilimumab más 2 ciclos de quimioterapia comparado con quimioterapia fue coincidente en todas las histologías y niveles de expresión de PD-L1.
- No se observaron nuevas señales de seguridad para nivolumab más ipilimumab más 2 ciclos de quimioterapia.
- Debido a la separación inicial de las curvas de sobrevida y a las menores tasas de progresión, se validó la hipótesis para el diseño del estudio CheckMate-9LA.
- CheckMate-9LA demostró que la asociación de nivolumab más ipilimumab, con un curso limitado de quimioterapia se debe considerar como la nueva opción de tratamiento en primera línea para los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado.

Referencias

1. Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ, et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2019;37(suppl 7). Abstract 547.
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. LBA68_PR: 5-year survival outcomes of the CheckMate 067 phase III trial of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) combination therapy in advanced melanoma. *Annals of Oncology* 2019;30 (Suppl 5):v904-v905.
3. Pardoll DM. The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264.
4. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov* 2018;8:1069-1086.
5. Das R, Verma R, Sznol M, et al. Combination Therapy with Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Leads to Distinct Immunologic Changes In Vivo. *J Immunol* 2015;194:950-959.
6. Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In Vitro Characterization of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab, BMS-936558, and In Vivo Toxicology in Non-Human Primates. *Cancer Immunol Res* 2014;2:846-856.
7. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *J Clin Oncol* 2010;28:3167-3175.
8. Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2020–2031.
9. Gainor JF, Schneider JG, Gutierrez M, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) with two cycles of chemotherapy (chemo) in first-line metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 568 Part 2. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl15):9560-9560.

Los datos y resultados presentados en esta crónica fueron obtenidos en una conferencia médica y la información resumida puede ser preliminar y estar sujeta a cambios; se muestra sólo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos.
La información tiene fines exclusivamente educativos.

Las opiniones expresadas en esta crónica pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones del Laboratorio.

Resumen elaborado por el Staff Médico de Europa Press a partir de su presencia en el Congreso.

13227_BMS
PERU_04_0mb

PRODUCCION EDITORIAL:
© EUROPA PRESS



Diseño Editorial: Florencia Bezzi
COPYRIGHT 2020

