

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico en primera línea

IPT, 58/2018. V1

Fecha de publicación: 8 de noviembre de 2018[†]

El carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. La edad media de aparición del cáncer de pulmón oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (1).

En España en 2012, se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón, lo que representa el 16,9% de los tumores entre los hombres y el 5,7% entre las mujeres (2). La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes/año, y es superior a la tasa ajustada mundial (3, 4). En el caso de las mujeres la tasa de incidencia ajustada (11,3 por cada 100.000 habitantes/año) se sitúa algo por debajo de la tasa ajustada mundial (13,5 por cada 100.000 habitantes/año).

Las cifras absolutas de mortalidad por cáncer de pulmón en España vienen aumentando desde la década de los años 50 (3), aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido. En el año 2012 se registraron 21.118 muertes a causa de cáncer de pulmón. La tasa de mortalidad ajustada en varones asciende a 40,3 por cada 100.000 habitantes/año, siendo menor en el caso de las mujeres (8 por cada 100.000 habitantes/año) (2).

El tabaco sigue siendo la principal causa de cáncer de pulmón en la mayoría de los pacientes, seguido del radón (5).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CMP), que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón, y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CNMP), los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón. Dentro de los CNMP se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (6).

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, con medianas de supervivencia de 9-10 meses en la enfermedad metastásica.

A la hora de seleccionar una estrategia de tratamiento deben tenerse en cuenta factores como la histología del tumor, la presencia de marcadores tumorales para terapias dirigidas, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente (7).

Las terapias de elección en pacientes con CNMP localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se han centrado tradicionalmente

en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (cisplatino, carboplatino) con otros agentes como pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o bevacizumab. En aquellos tumores que presentan mutación del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) o translocación de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) están disponibles otros fármacos tales como erlotinib, afatinib, gefitinib o crizotinib.

Las alternativas tras progresión a una primera línea de tratamiento, en pacientes no candidatos a terapia dirigida, incluyen agentes como docetaxel, pemetrexed, erlotinib, nivolumab y pembrolizumab, todos ellos administrados en monoterapia, o la combinación de docetaxel con nintedanib o ramucirumab (no financiado en esta indicación).

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) (8)

Pembrolizumab en monoterapia está indicado en el tratamiento en primera línea del CNMP metastásico en adultos cuyo tumor exprese PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) \geq 50% sin mutaciones positivas de EGFR o ALK.

Pembrolizumab también está indicado:

- En monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.
- Para el tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con TPS \geq 1% y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK también deben haber recibido tratamiento dirigido antes de recibir pembrolizumab.

Únicamente la indicación de pembrolizumab en el tratamiento del CNMP en primera línea será objeto de este informe.

Pembrolizumab se presenta en viales de 50 mg como polvo para concentrado para solución para perfusión. Tras la reconstitución la concentración es de 25 mg/ml.

La dosis recomendada de pembrolizumab en primera línea del CNMP metastásico es de 200 mg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Esta dosis es diferente a la aprobada para pacientes con CNMP que han recibido previamente quimioterapia y en melanoma (2 mg/kg).

El tratamiento se debe continuar mientras se observe beneficio clínico, hasta progresión de la enfermedad, o toxicidad inaceptable. Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme ésta.

Puede ser necesario retrasar o suspender la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Farmacología (8)

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas.

Pembrolizumab potencia las respuestas de los linfocitos 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.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de mayo de 2017

Eficacia (9)

Los datos de eficacia de pembrolizumab en primera línea en CNMP proceden del ensayo clínico KEYNOTE-024 (P024). Se trata de un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico, fase III, controlado con quimioterapia basada en platino en pacientes con CNMP metastásico (estadio IV) que no habían sido tratados previamente.

Entre los criterios de inclusión destacan: pacientes sin mutaciones activadoras de EGFR o translocación de ALK, con una esperanza de vida de al menos 3 meses, un estado funcional ≤ 1 según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y que expresaran fuertemente PD-L1 (TPS $\geq 50\%$).

Se excluyeron del ensayo pacientes que hubieran recibido tratamiento sistémico con corticoides o cualquier otro inmunosupresor en los tres días previos (excepto pacientes en terapia de sustitución con corticoides), que hubieran recibido más de 30Gy de radiación torácica en las 26 semanas previas, pacientes con metástasis cerebrales no tratadas o meningitis carcinomatosa y aquellos con enfermedad autoinmune activa que hubieran precisado tratamiento en los dos años previos. Tampoco se permitió la inclusión de aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con algún fármaco frente PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 o CTLA-4 o un trasplante alogénico.

La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada mediante Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE) según criterios RECIST 1.1. Como variables secundarias se incluyeron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO), evaluada también según criterios RECIST 1.1 por RCIE. Otras variables exploratorias fueron la duración de la respuesta, el tiempo hasta la respuesta y los resultados percibidos por el paciente (RPP).

Un total de 305 sujetos fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir tratamiento con pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas administrado en perfusión intravenosa de 30 minutos (n=154) o bien el estándar de tratamiento elegido por el investigador (n=151). Entre los esquemas de tratamiento estándar permitidos se incluyen:

- Pemetrexed 500 mg/m² + carboplatino AUC 5-6 IV cada 3 semanas (4-6 ciclos).
- Pemetrexed 500 mg/m² + cisplatino 75 mg/m² IV cada 3 semanas (4-6 ciclos).
- Gemcitabina 1250 mg/m² IV los días 1 y 8 + cisplatino 75 mg/m² día 1 cada 3 semanas (4-6 ciclos).
- Gemcitabina 1250 mg/m² IV los días 1 y 8 + carboplatino AUC 5-6 IV cada 3 semanas (4-6 ciclos).
- Paclitaxel 200 mg/m² + carboplatino AUC 5-6 cada 3 semanas (4-6 ciclos).

En los tumores con histología no escamosa era opcional el tratamiento de mantenimiento posterior con pemetrexed. Tanto el esquema de tratamiento (y la continuación o no con pemetrexed) como la dosis (AUC 5 ó 6 de carboplatino) se determinaron previamente a la aleatorización.

Los pacientes continuaron con el tratamiento asignado hasta progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad inaceptable, decisión del investigador u otra circunstancia que obligara a la retirada del paciente del ensayo (embarazo, retirada del consentimiento por el paciente...) hasta un máximo de 35 dosis. El paciente podía continuar con el tratamiento más allá de la progresión a criterio del investigador si estaba clínicamente estable o se consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. En los pacientes que presentaban respuesta completa (RC) se podía considerar parar el tratamiento. Estos pacientes, así como los que hubieran parado el tratamiento por recibir 35 dosis de pembrolizumab, podían entrar en una segunda fase de retratamiento

con pembrolizumab tras presentar progresión de la enfermedad según criterio del investigador. Por su parte, los pacientes en el brazo control que presentaban progresión de la enfermedad podían pasar a recibir pembrolizumab.

La aleatorización se estratificó por la región geográfica (este de Asia vs resto), estado funcional ECOG (0 vs 1) e histología (escamosa vs no escamosa).

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). El objetivo era demostrar la superioridad de pembrolizumab con un valor delta del 0,55 de *hazard ratio* (HR) en SLP.

Las características basales fueron en términos generales similares en ambos brazos de tratamiento. La mayoría de los pacientes incluidos en el ensayo fueron hombres (61,3%), de raza blanca (82,3%) y no originarios del este asiático (86,9%). La mediana de edad era de unos 64 años (rango: 33-90), el 50% en el brazo de pembrolizumab y el 57,6% en el brazo control eran ≥ 65 años. El 64,6% presentaban un ECOG de 1 y en su mayoría un tumor con histología de adenocarcinoma (69,5%). Se observaron diferencias entre ambos brazos de tratamiento en el porcentaje de pacientes que nunca habían fumado (3,2% en el brazo de estudio y 12,6% en el brazo control) y pacientes con metástasis cerebrales (11,7% pembrolizumab y 6,6% control).

Los resultados de eficacia proceden de un segundo análisis intermedio (9 mayo 2016), tras una mediana de seguimiento de 11,2 meses (rango: 6,3-19,7). Los principales resultados de eficacia se muestran en la tabla 1 (ver también figuras 1 y 2).

Tabla 1. Resultados de eficacia (Estudio KEYNOTE-024)

	Pembrolizumab 200 mg (n=154)	Terapia estándar basada en platino (n=151)
Variable primaria		
Supervivencia libre de progresión (SLP)		
Eventos (%)	73 (47,4)	116 (76,8)
Hazard Ratio* (IC 95%)		0,50 (0,37; 0,68)
Valor-p ^a		<0,001
Mediana meses (IC 95%)	10,3 (6,7; ND)	6,0 (4,2; 6,2)
Tasa a los 6 meses % (IC 95%)	62,1 (53,8; 69,4)	50,3 (41,9; 58,2)
Tasa a los 12 meses %	47	15
Variables secundarias		
Supervivencia global (SG)		
Eventos (%)	44 (28,6)	64 (42,4)
Hazard Ratio* (IC 95%)		0,60 (0,41; 0,89)
Valor-p ^a		0,005
Mediana meses (IC 95%)	NA	NA (9,4; ND)
Tasa a los 6 meses % (IC 95%)	80,2 (72,9; 85,7)	72,4 (64,5; 78,9)
Tasa a los 12 meses %	69,9	54,2
Tasa de respuesta objetiva (TRO)		
Nº de respuestas objetivas	69	42
% (IC 95%)	44,8 (36,8; 53,0)	27,8 (20,8; 35,7)
Diferencia %		16,6 (6,0; 27,0)
Valor-p ^a		0,0011
Respuesta completa (RC)	6 (3,9%)	1 (0,7%)
Respuesta parcial (RP)	63 (40,9%)	41 (27,2%)
Enfermedad estable (EE)	38 (24,7%)	60 (39,7%)
Variables exploratorias		
Tiempo hasta la respuesta (TR)		
Mediana meses (rango)	2,2 (1,4; 8,2)	2,2 (1,8; 12,2)
Duración de la respuesta (DR)		
Mediana meses (rango)	NA (1,9; 14,5 ^b)	6,3 (2,1; 12,6 ^b)

* Pembrolizumab vs quimioterapia, basado en un modelo de regresión de Cox estratificado

^a Basado en una prueba de Long-rank estratificada

NA: no alcanzado

ND: no disponible

^b Indica que la DR es censurada

Nota: se dispone de datos actualizados de SG, con una mediana de seguimiento de 25 meses. El porcentaje de eventos en el brazo de pembrolizumab fue del 47% respecto al 64% de los pacientes tratados con quimioterapia [HR=0,63; IC 95% (0,47-0,86)], con una diferencia de medianas de 15,8 meses.

Un total de 66 pacientes de los 116 del brazo control que habían presentado progresión de la enfermedad pasaron a recibir tratamiento con pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta el cambio fue de 200,5 días (rango: 54-443), similar a la mediana de SLP alcanzada en el brazo control.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de SLP (KEYNOTE-024)

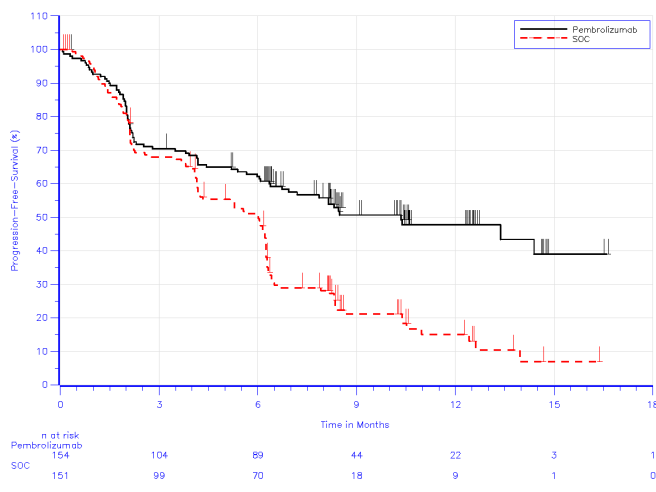
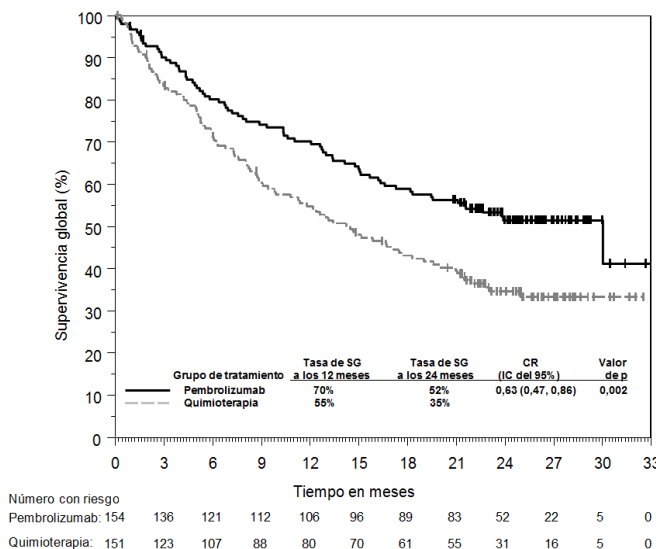


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de SG (KEYNOTE-024)



Los RPP se evaluaron utilizando el cuestionario de calidad de vida de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORT QLQ-C30) y el tiempo hasta el deterioro (TTD, de sus siglas en inglés), variable compuesta por tos, dolor torácico y disnea. En ambos casos se comparó la puntuación basal con la de la semana 15 en aquellos pacientes que habían recibido al menos una dosis de la medicación en estudio y que habían completado al menos uno de los instrumentos de estudio de los RPP. Las diferencias encontradas entre los dos brazos de tratamiento fueron estadísticamente significativas tanto en la puntuación en la escala EORT QLQ-C30 (diferencia=7,82 [IC 95% 2,85; 12,79], p= 0,002) como en el TTD (HR= 0,66 [IC 95% 0,44; 0,97], p=0,029).

Los resultados del análisis primario fueron consistentes en la mayoría de los subgrupos analizados (rango de edad, raza, estado ECOG, región geográfica, histología, tipo de esquema de quimioterapia y metástasis cerebrales). Se observó un beneficio menor en mujeres tanto en SLP (HR 0,75 [IC 95% 0,46; 1,21]) como en SG (HR 0,95 [IC 95%

0,50; 1,83] y en pacientes que nunca habían fumado (SLP: HR 0,90 [IC 95% 0,11; 7,59]; SG: HR 1,69 [IC 95% 0,19; 15,25]). Por otro lado, existe interacción en relación al subgrupo de pacientes que han recibido un doblete de platino basado en pemetrexed en cuanto a la variable SLP, no así en SG.

Los resultados del análisis de subgrupos se muestran en las figuras 3 y 4:

Figura 3. Forest plot de SLP por subgrupos de pacientes

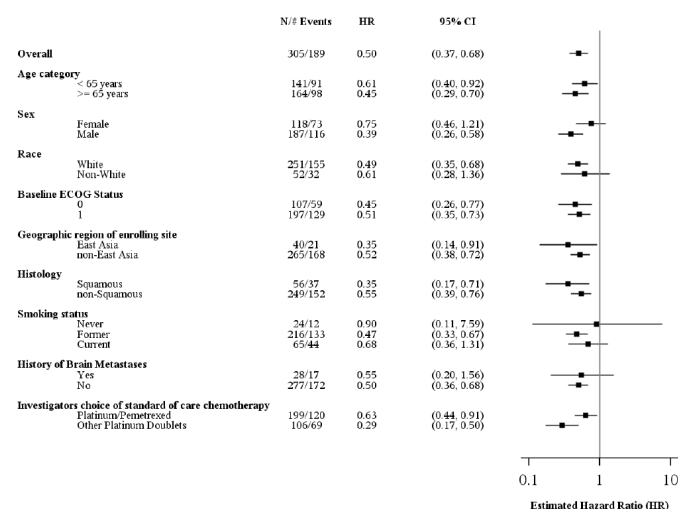
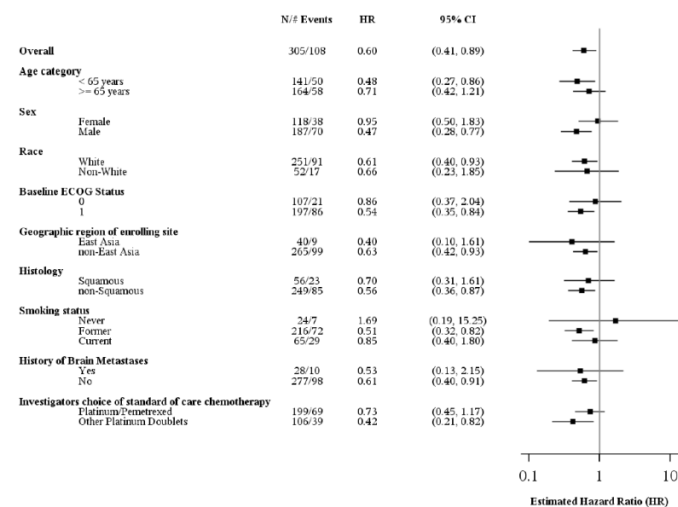


Figura 4. Forest plot de SG por subgrupos de pacientes



Seguridad (9)

El perfil de seguridad de pembrolizumab se ha evaluado en 2.799 pacientes (1.567 con melanoma avanzado y 1.232 con CNMP) y se asocia principalmente con reacciones adversas de tipo inmunológico, entre las que se incluyen fatiga, trastornos gastrointestinales (náuseas y diarrea), reacciones cutáneas (erupción cutánea y prurito) y alteraciones musculoesqueléticas (artralgia).

En el ensayo clínico KEYNOTE-024 la seguridad se evaluó en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento (n=304, 154 tratados con pembrolizumab).

La mediana de exposición al tratamiento fue de 214 días en los pacientes en tratamiento con pembrolizumab y de 106 días en los tratados con quimioterapia. El 56,5% y 15% de los pacientes tratados con pembrolizumab recibieron tratamiento durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses respectivamente.

Entre los pacientes del grupo control, el esquema de tratamiento más utilizado fue el de pemetrexed en combinación con carboplatino (44%) seguido de pemetrexed en combinación con cisplatino (24%) y de gemcitabina con carboplatino (13%). El 83% de los pacientes con tumor de histología no escamosa recibieron tratamiento con pemetrexed, y de éstos, el 37% continuaron con él de mantenimiento.

El total de efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento fue del 73,4% en los tratados con pembrolizumab y del 90% en los que recibieron quimioterapia. La incidencia de EA grado 3-5 también fue menor en el brazo experimental (26,6% vs 53,3%).

Los EA más frecuentes relacionados con el tratamiento con pembrolizumab fueron: diarrea (14,3%), fatiga (10,4%), pirexia (10,4%), náuseas (9,7%) y disminución del apetito (9,1%). Entre los EA grado 3-5 cabe señalar: diarrea (3,9%), neumonitis (2,6%) y anemia (1,9%).

Los EA de especial interés incluyen principalmente los de tipo inmunológico. La frecuencia de aparición de estos EA entre los pacientes tratados con pembrolizumab fue del 29,2% vs 4,7% en el grupo de quimioterapia, siendo los más frecuentes hipotiroidismo (9,1%), hipertiroidismo (7,8%), neumonitis (5,8%), reacciones asociadas a la perfusión (4,5%) y EA dérmicos (3,9%). De éstos, el 9,7% fueron de grado 3-5, siendo los más frecuentes dérmicos (3,2%), neumonitis (2,6%) y colitis (1,3%).

El porcentaje de EA graves relacionados con el tratamiento fue similar en ambos brazos (21,4% vs 20,7%), siendo los más frecuentes en el brazo de pembrolizumab neumonitis (4,5%) y diarrea (1,9%).

Se registraron 16 muertes en el ensayo KEYNOTE-024, de las cuales 4 se consideraron relacionadas con el tratamiento según el investigador. Tres se dieron en el brazo control y una en el de pembrolizumab (muerte súbita).

La proporción de pacientes tratados con pembrolizumab que precisaron interrupciones del tratamiento fue del 34,4%, similar a la observada en el grupo control (34%). Los EA más frecuentes que llevaron a interrumpir el tratamiento en el brazo experimental fueron: diarrea (4,5%) y disnea (3,2%).

Hubo un 7,1% de pacientes en el brazo de pembrolizumab en los que el tratamiento se suspendió debido a un EA relacionado con el tratamiento comparado con el 10,7% en el brazo control. El principal EA que llevó a suspender el tratamiento con pembrolizumab fue la neumonitis (3,9%).

DISCUSIÓN

La estrategia de tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico debe tener en cuenta aspectos como la histología del tumor, las alteraciones moleculares para las que existe terapia dirigida (mutación EGFR, translocación EML4-ALK, ROS1), edad del paciente, estado funcional, así como otras comorbilidades y las preferencias del paciente (7).

En aquellos tumores que no presentan mutación de EGFR o translocación ALK la quimioterapia basada en dobles de platino es considerado el estándar de tratamiento en primera línea en la enfermedad metastásica (7,10). Los esquemas utilizados incluyen la combinación de un platino (cisplatino o carboplatino) con agentes de tercera generación tales como gemcitabina, vinorelbina o un taxano (paclitaxel o docetaxel). Aunque el beneficio conseguido con estos esquemas ha sido clínicamente significativo lo cierto es que no existe evidencia para considerar que uno sea superior a otro.

En un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó la eficacia de cuatro regímenes de quimioterapia (cisplatino+gemcitabina, cisplatino+docetaxel y carboplatino+paclitaxel vs cisplatino+paclitaxel) en una población de 1.155 pacientes, no se encontraron diferencias significativas ni en la supervivencia ni en la tasa de respuesta. Las tasas

de respuesta globales alcanzadas se situaron entre el 17-22% con una mediana de supervivencia de 7,4-8,1 meses y una tasa de supervivencia al año y a los dos años del 31-34% y de 10-13% respectivamente (11). En otro ensayo clínico en el que se compararon tres esquemas de quimioterapia basados en platino (cisplatino+gemcitabina, carboplatino+paclitaxel y cisplatino+vinorelbina, utilizando este último como referencia) tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos esquemas ni en SG, con medianas de SG de 9,5-10 meses ni en la tasa de respuesta (30-32%) o el tiempo hasta la progresión (12).

En pacientes con CNMP de histología no escamosa la combinación de platino con pemetrexed constituye una opción de tratamiento válida. Pemetrexed asociado a cisplatino fue evaluado en un ensayo clínico fase III, aleatorizado y controlado con cisplatino+gemcitabina en el que se incluyeron un total de 1.752 pacientes con CNMP estadios IIIB o IV. La combinación de pemetrexed con cisplatino demostró no inferioridad en términos de SG frente al comparador (HR=0,94 [IC 95% 0,84; 1,05]) en la población por intención de tratar. En los pacientes con tumor de histología no escamosa la SG fue superior en el brazo de pemetrexed, con una mediana de 12,6 meses frente 10,9 meses en el brazo control (HR=0,84 [IC 95% 0,71; 0,99]; p=0,033) en los pacientes con adenocarcinoma. En los pacientes con carcinoma de células grades la mediana de SG fue de 10,4 meses con pemetrexed vs 6,7 meses el comparador (HR 0,67 [IC 95% 0,48; 0,96], p=0,03) (13). Otro ensayo clínico en el que se incluyeron 446 pacientes comparó la eficacia de pemetrexed+carboplatino con gemcitabina+carboplatino, no encontrándose diferencias en SG (variable secundaria) entre ambos brazos de tratamiento (p=0,63). Hay que tener en cuenta que en este ensayo se incluyeron también pacientes con tumor de histología escamosa (26% en el brazo de pemetrexed) (14).

La adición de bevacizumab, un agente antiangiogénico, a paclitaxel-carboplatino en pacientes con CNMP avanzado histología no escamosa, consiguió una mejora en la SG, con medianas de 12,3 meses vs 10,3 meses en el brazo control (HR=0,79 [IC 95% 0,67; 0,92], p=0,003). También demostró una mejora en la SLP (HR= 0,66 [IC 95% 0,57; 0,77], p<0,001) y tasa de respuesta (35% vs 15%, p<0,001). Por otro lado, bevacizumab asociado a cisplatino-gemcitabina demostró mejorar la SLP y la TRO pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG. No obstante, la adición de bevacizumab supone también un incremento de la toxicidad, especialmente de hipertensión arterial, proteinuria, eventos hemorrágicos y neutropenia febril (15, 16,17).

Más recientemente se ha autorizado el uso de necitumumab, un anticuerpo monoclonal frente EGFR, indicado en combinación con cisplatino y gemcitabina en primera línea en pacientes con CNMP escamoso localmente avanzado o metastásico con expresión inmunohistoquímica positiva de EGFR. Los datos de eficacia proceden del estudio SQUIRE, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico en el que se incluyeron 1.093 pacientes que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con necitumumab+gemcitabina+cisplatino (N-GC) o quimioterapia sola con gemcitabina+cisplatino (GC). Necitumumab combinado con quimioterapia consiguió una mejora estadísticamente significativa, aunque discreta, en la SG (variable primaria) [11,5 vs 9,9 meses, HR 0,84 (IC 95% 0,74; 0,96), p=0,012] con tasas de SG al año del 47,7% y 42,8% en los brazos experimental y control respectivamente (18), a expensas de un incremento importante de la toxicidad.

Independientemente del esquema utilizado, el estándar de tratamiento consiste en la administración de 4-6 ciclos de quimioterapia seguido o no de una terapia de mantenimiento con fármacos como pemetrexed o bevacizumab en monoterapia en tumores de histología no escamosa. La continuación de tratamiento se realizará teniendo en cuenta aspectos como la histología del tumor, la toxicidad residual tras

la primera línea de quimioterapia, la respuesta al doblete de platino, el estado funcional del paciente y sus preferencias (7).

En el ensayo clínico KEYNOTE-024 pembrolizumab ha demostrado superioridad a la quimioterapia basada en platino en pacientes con CNMP metastásico que expresen fuertemente PD-L1 (TPS \geq 50%), consiguiendo un aumento significativo en la mediana de SLP de 4,3 meses (HR 0,50 [IC 95% 0,37; 0,68]. Esta mejora en la SLP se acompaña de un aumento en la SG (HR 0,63 [IC 95% 0,47; 0,86]. Hay que tener en cuenta que se permitió el cruce de pacientes del brazo control al brazo de pembrolizumab tras experimentar progresión. Hubo un mayor porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en el brazo de pembrolizumab con TRO del 44,8 % vs 27,8% para pembrolizumab y quimioterapia respectivamente ($p = 0,0011$).

El comparador incluyó cinco esquemas diferentes de quimioterapia basada en platino, todos ellos incluidos entre las primeras opciones de tratamiento utilizadas en la práctica clínica en este grupo de pacientes.

Una posible limitación de este estudio reside en el hecho de tratarse de un ensayo abierto, ya que podría restar validez a la variable principal SLP, si bien la existencia de un comité independiente de evaluación ciego que evalúa a todos los pacientes de forma paralela contribuye a minimizar este sesgo.

En el ensayo pivotal se excluyeron pacientes con un estado funcional (ECOG) \geq 2 algo que no es infrecuente en este tipo de ensayos y que en parte estaría justificado por la toxicidad de los agentes utilizados en el brazo control. En este grupo de pacientes el balance beneficio-riesgo de la quimioterapia no está tan claro y cada caso debe ser valorado individualmente. Tampoco se incluyeron en el ensayo KEYNOTE-024 pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o translocación de ALK, por lo que se desconoce la eficacia de pembrolizumab en este grupo de pacientes y por tanto no es posible hacer comparaciones con las terapias dirigidas a estas dianas. Asimismo, los pacientes con metástasis cerebrales no tratadas también fueron excluidos.

Los resultados del análisis de subgrupos preespecificado podrían sugerir un menor beneficio de pembrolizumab en SLP en mujeres, en sujetos que nunca han fumado y en los tratados con pemetrexed. Estos resultados se repiten para la SG. Existen indicios de una posible menor eficacia de la inmunoterapia respecto a la quimioterapia en sujetos no fumadores asociado a una menor carga mutacional. Sin embargo, dado el reducido número de pacientes ($n=24$) y la ausencia de interacción entre los subgrupos de fumadores y no fumadores, los resultados observados en este estudio podrían ser atribuibles al azar y por tanto no es posible sacar conclusiones al respecto. La diferencia de eficacia según sexo es inconsistente con los resultados obtenidos con pembrolizumab en pacientes pretratados y tampoco parece disponerse de una hipótesis clara que aporte plausibilidad biológica, por lo que no ha de darse relevancia a estos datos para la toma de decisiones en práctica clínica. Por otro lado, si existe interacción en relación al subgrupo de pacientes que han recibido un doblete de platino basado en pemetrexed, donde el beneficio de pembrolizumab podría ser menor comparado con otros dobletes de quimioterapia, si bien deben tenerse en cuenta las limitaciones inherentes a los análisis de subgrupos.

No se ha determinado beneficio de mantener el tratamiento con pembrolizumab más allá de la progresión o de su reinstauración en aquellos pacientes que lo han suspendido tras una respuesta completa o tras recibir 35 ciclos y que posteriormente vuelven a presentar progresión de la enfermedad.

Actualmente está en marcha un ensayo adicional de pembrolizumab en primera línea (KEYNOTE-042) en pacientes con expresión de TPS \geq 1%, que aportará información sobre la eficacia de pembrolizumab en los pacientes con una menor expresión de PD-L1.

Para la posible comparación con el régimen combinado de necitumumab, debe tenerse en cuenta que el estudio KEYNOTE-024 incluyó mayoritariamente pacientes con histología no escamosa sin disponerse de datos disgregados de los pacientes en función de la expresión o no de EGFR. Sin embargo, a pesar de que la expresión de EGFR es mayor en tumores de histología escamosa (19), este factor de crecimiento es detectable en aproximadamente el 85-90% (20) de las muestras de CNMP metastásico, por lo que parece razonable asumir una representación de estos pacientes en el ensayo KEYNOTE-024. En este sentido, los resultados de eficacia, con las limitaciones inherentes a este tipo de comparaciones indirectas, parecen más favorables para pembrolizumab que para la combinación de necitumumab, acompañado de un mejor perfil de seguridad.

En cuanto al perfil de seguridad de pembrolizumab en el ensayo clínico KEYNOTE-024, este es consistente con el observado en ensayos previos, destacando las reacciones adversas de tipo inmunológico si bien en este ensayo se registró un acontecimiento fatal relacionado con el tratamiento con pembrolizumab en un paciente con alteraciones en el electrocardiograma.

CONCLUSIÓN

Pembrolizumab ha demostrado eficacia superior a la quimioterapia basada en platino en el tratamiento del CNMP metastásico en pacientes con una fuerte expresión de PD-L1 (TPS \geq 50%) y que no habían sido tratados previamente.

Pembrolizumab consiguió una mejora de 4,3 meses en la SLP (HR 0,50 [IC 95% 0,37; 0,68]. El beneficio en SG también fue estadísticamente significativo (HR 0,63 [IC 95% 0,47; 0,86]).

La incidencia de EA graves (grado 3-5) fue inferior en el brazo de pembrolizumab (26,6%) frente a la quimioterapia (53,3%).

Estos resultados de eficacia y seguridad muestran un beneficio clínicamente relevante a favor de pembrolizumab. Por ello, pembrolizumab es una opción preferente a la quimioterapia en el tratamiento del CNMP metastásico en primera línea en pacientes con TPS \geq 50% sin mutación activadora de EGFR o translocación de ALK.

El tratamiento con pembrolizumab se mantendrá hasta progresión radiológica confirmada o clínica o hasta toxicidad inaceptable. En caso de alcanzar respuesta completa, se puede considerar parar la administración de pembrolizumab antes de la finalización de los 35 ciclos, que es la duración máxima de tratamiento estudiada en los ensayos clínicos. En práctica clínica pueden presentarse casos en los que habiendo existido respuesta el paciente progresa una vez terminados los 35 ciclos de tratamiento o bien casos en los que el tratamiento se haya interrumpido por alcanzar respuesta completa. Se desconoce el efecto de pembrolizumab en estos escenarios debido a que en el momento de la realización de este IPT no se dispone de datos al respecto. Sin embargo, y hasta disponer de más información, parece razonable considerar de manera individualizada la reintroducción del medicamento en estas situaciones.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez realizado el análisis económico con los datos de supervivencia no se considera necesario modificar el posicionamiento de pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico, dado que aunque el impacto presupuestario es elevado, el coste eficacia incremental por año de vida ganado (AVG) se considera aceptable.

REFERENCIAS

1. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012.
2. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>.
3. Sánchez De Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(7):341-8.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346: 92–98.
5. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, Smoking, and Lung Cancer: The Need to Refocus. *Am J Public Health*. 2013 Mar; 103(3):443-7.
6. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012; 31:4811-14.
7. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27(suppl 5):v1-v27.
8. Ficha técnica de Keytruda®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf.
9. European Public Assessment Report de Keytruda. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
10. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S Jr et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3488-515.
11. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346:92-98.
12. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20:4285-4291.
13. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51.
14. Grønberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Brunsvig PF et al. Phase III study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3217-24.
15. Ficha técnica de Avastin. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
16. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
17. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1227-34.
18. Ficha técnica de Portrazza. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003886/WC500202694.pdf.
19. López-Malpartida AV, Ludeña MD, Varela G, Pichel JG. Differential ErbB receptor expression and intracellular signaling activity in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Lung Cancer*. 2009;65(1):25-33.
20. Fontanini G, Vignati S, Bigini D, Mussi A, Lucchi H, Angeletti CA, Pingitore R, Pepe S, Basolo F, Bevilacqua G. Epidermal growth factor receptor (EGFr) expression in non-small cell lung carcinomas correlates with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes in the squamous subtype. *Eur J Cancer*. 1995;31A(2):178-183.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde.

Comunidad Autónoma de Andalucía.

Rosario García Campelo

Servicio Oncología. Hospital Universitario de A Coruña

Servei de Salut. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social del Govern Balear.

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

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