

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) escamoso metastásico en adultos

1. TÍTULO: Pembrolizumab en combinación con quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) escamoso metastásico en adultos.

2. FECHA DE EVALUACIÓN: marzo de 2020

3. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

3.1. Identificación y descripción del fármaco.

3.1.1. Nombre genérico.

Pembrolizumab

3.1.2. Nombre comercial.

KEYTRUDA®

3.1.3. Estructura química.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotopo Kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), con un peso molecular de aproximadamente 149 KDa y producida en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

3.1.4. Indicación clínica evaluada.

Pembrolizumab, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos.

3.1.5. Laboratorio.

MSD (Merck Sharp and Dohme)

3.1.6. Grupo terapéutico y código ATC.

Anatomical main group: L - Agente neoplásico e inmunomodulador

Therapeutic subgroup: L01 - Citostáticos

Pharmacological subgroup: L01X - otros citostáticos

Chemical Group: L01XC - Anticuerpo monoclonal

Chemical Substance: L01XC18 - Pembrolizumab

3.1.7. Vía de administración.

Pembrolizumab se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

3.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia).

Pembrolizumab se administrará en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico especialista experimentado en el tratamiento del cáncer.

3.1.9. Presentaciones y precios.

Pembrolizumab está disponible en viales de 100 mg como concentrado para solución para perfusión. Los viales son de 4 mL y cada mL contiene 25 mg de pembrolizumab.

3.2. Área de acción farmacológica.

3.2.1 Mecanismo de Acción.

Pembrolizumab es un anticuerpo que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T y actúa como un regulador negativo de su actividad. Sus ligandos, PD-L1 y PD-L2, son expresados en células presentadoras de antígenos para modular la activación de la respuesta inmune. El PD-L1 y el PD-L2 también pueden ser expresados por células tumorales u otras células en el microambiente tumoral. Al bloquear la interacción de PD1 con sus ligandos, pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales.

3.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

Pembrolizumab ha sido aprobado por la EMA en múltiples tipos tumorales: melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer urotelial, linfoma de Hodgkin clásico y cáncer de células renales.

En concreto en carcinoma de pulmón no microcítico las aprobaciones son:

FDA: Pembrolizumab fue aprobado por la FDA el 2 de octubre de 2015 para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 empleando el test aprobado por la FDA (pharmDx PD-L1 IHC 22C3) con una proporción de marcador tumoral superior o igual al 1% de las células tumorales, tras progresión de la enfermedad a quimioterapia basada en platino y, si procede, terapia dirigida a mutaciones ALK o EGFR.

Además, el 24 de octubre de 2016 la FDA amplió la indicación de pembrolizumab para pacientes con CPNM metastásico cuyos tumores presenten expresión elevada del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) determinada con el test aprobado por la FDA (pharmDx PD-L1 IHC 22C3), considerándose elevada una proporción de marcador tumoral superior o igual al 50% de las células tumorales, que no tengan alteraciones genéticas en EGFR o ALK y que no hayan recibido tratamiento previo con quimioterapia sistémica.

El 10 de mayo de 2017 la FDA aprobó de forma acelerada la indicación de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y carboplatino para el tratamiento del carcinoma no escamoso metastásico en primera línea sin alteraciones genéticas en EGFR o ALK basada en los resultados del KN21G.

El 20 de agosto de 2018 la FDA aprobó pembrolizumab en combinación con pemetrexed y platino como tratamiento en primera línea del CPNM no escamoso metastásico, sin aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK.

El 30 de octubre de 2018, la FDA aprobó pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel para el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos.

EMA: Con fecha 29 de julio de 2016, la EMA aprobó la extensión de la indicación de pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 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 aprobado para estas mutaciones antes de recibir pembrolizumab.

Con fecha 27 de enero de 2017, la EMA aprobó la extensión de la indicación de pembrolizumab para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales.

El 7 de septiembre de 2018, la EMA aprobó pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

El 14 de marzo de 2019, la EMA aprobó pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel para el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos.

3.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración.

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología: La dosis recomendada de pembrolizumab en monoterapia es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. La dosis recomendada de pembrolizumab como parte de un tratamiento en combinación es 200 mg cada 3 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. Cuando pembrolizumab se administra en combinación con quimioterapia basada en platino, se debe administrar primero pembrolizumab. Ver también la ficha técnica de carboplatino y de paclitaxel/nabpaclitaxel. Los pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (por ejemplo, un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

3.2.4. Farmacocinética.

3.2.4.1. Absorción.

Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa.

3.2.4.2. Distribución.

De forma coherente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño ($\sim 7,5$ L; CV: 20%). Como se espera de un anticuerpo, pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.

3.2.4.3. Metabolismo.

Pembrolizumab se cataboliza mediante vías inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación.

3.2.4.4. Eliminación.

El aclaramiento sistémico de pembrolizumab es de ~0,2 L/día (CV: 37%) y la semivida terminal ($t_{1/2}$) es de ~25 días (CV: 38%).

3.3. Evaluación de la eficacia.

3.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras.

Para el tratamiento del carcinoma de pulmón escamoso, estudios preliminares plantearon que la combinación de la inmunoterapia con la quimioterapia podría tener efectos sinérgicos y mejorar la actividad antitumoral de la terapia anti-PD-1 en monoterapia^{1,2,3,4} o de la quimioterapia con un perfil de seguridad que no se potenciaba significativamente con el de la quimioterapia.

En base a este racional, se diseñó el ensayo fase III KEYNOTE 407⁵, que evaluó la eficacia y seguridad de pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel/nabpaclitaxel para el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos.

Estudio KEYNOTE-407

Resumen del ensayo

Tipo de ensayo clínico: Ensayo fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que compara pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel frente a carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico.

Los principales criterios de inclusión del ensayo fueron: pacientes con carcinoma de pulmón escamoso avanzado, mayores de 18 años de edad, sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica, con un estado funcional de 0 o 1 según la escala ECOG, tener muestra tumoral para el estudio de la expresión del PD-L1, enfermedad medible según criterios RECIST 1.1. Los casos con histología mixta se incluyeron si tenían componente escamoso mayoritario. Los pacientes que habían recibido terapia adyuvante o neoadyuvante podían ser incluidos si habían finalizado dichos tratamientos como mínimo menos 12 meses antes.

Los principales criterios de exclusión fueron: pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas desde el punto de vista neurológico no tratadas o con meningitis carcinomatosa, pacientes con enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico, pacientes con una enfermedad en tratamiento inmunosupresor, historia clínica de neumonitis no infecciosa que hubiera requerido el uso de glucocorticoides sistémicos, pacientes que hubieran recibido radiación torácica con una dosis superior a 30 Gy en los 6 meses previos, y pacientes con neuropatía periférica Grado ≥ 2 . No se permitió la inclusión de ningún paciente que hubiera recibido inmunoterapia previa.

Los pacientes recibieron 200 mg de pembrolizumab o placebo salino en el día 1 y durante un máximo de 35 ciclos. En los 4 primeros ciclos, los pacientes recibieron además carboplatino (día 1) y paclitaxel (día 1) o carboplatino (día 1) y nab-paclitaxel (día 1, 8 y 15). Todos los tratamientos fueron administrados por vía intravenosa en ciclos de 3 semanas. Las dosis de tratamiento de quimioterapia aceptadas en el ensayo fueron las siguientes: carboplatino: AUC 6 mg/mL/min., paclitaxel: 200 mg/m y nab-paclitaxel: 100 mg/m. A los pacientes que recibieron paclitaxel se les administró, según las guías

locales, premedicación con glucocorticoides, antihistamínicos y antagonistas-H2. Este tipo de premedicación no fue necesario para los pacientes que recibieron nab-paclitaxel.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir tratamiento con pembrolizumab más quimioterapia frente a quimioterapia sola respectivamente, y se estratificaron, antes de la aleatorización, según:

- la expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 1% vs. TPS <1%)
- elección por el investigador del taxano (paclitaxel vs. nab-paclitaxel).
- región geográfica (Este de Asia vs. resto del mundo).

El tratamiento asignado se continuó hasta la progresión radiográfica de la enfermedad, acontecimiento adverso inaceptable o decisión del investigador o del paciente de abandonar el ensayo. Si la toxicidad era claramente atribuible a uno de los fármacos, se podía discontinuar sólo ese fármaco. Se realizó la evaluación de las imágenes para conocer el estado tumoral cada 6 semanas hasta la semana 18, cada 9 semanas hasta la semana 45 y posteriormente cada 12 semanas. Aquellos pacientes que tuvieron progresión radiográfica de la enfermedad pero que clínicamente estaban estables pudieron continuar con el tratamiento a discreción del investigador hasta que la progresión de la enfermedad fue confirmada por pruebas de imagen realizadas al menos 28 días después de la primera prueba de imagen que mostró la progresión de la enfermedad.

Por protocolo, a los pacientes en el brazo de placebo-quimioterapia se les permitía un cruzamiento para recibir pembrolizumab en monoterapia en caso de una progresión de la enfermedad verificada por una revisión radiológica, central, independiente y ciega.

Los objetivos primarios del ensayo (evaluados en base a los criterios RECIST v1.1 y verificados por revisión radiológica central, independiente y ciega) fueron:

- Supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización de un paciente hasta su muerte por cualquier causa.
- Supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, o hasta la muerte por cualquier causa, cualquiera que ocurriese antes.

Los objetivos secundarios fueron:

- Tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como el porcentaje de pacientes que presentan una respuesta completa o parcial al tratamiento, en base a los criterios RECIST v1.1, y verificada por una revisión radiológica, central, independiente y ciega.
- Duración de respuesta (DOR), definida como el tiempo desde la primera respuesta completa o parcial documentada hasta la progresión de la enfermedad o hasta la muerte, en base a los criterios RECIST v1.1, y verificada por una revisión radiológica, central, independiente y ciega.
- Seguridad del tratamiento con pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel/nabpaclitaxel mediante la evaluación del número de pacientes que experimentan eventos adversos y/o abandonan el tratamiento debido a estos.

Como objetivos exploratorios se evaluaron la SLP tras una línea de tratamiento posterior (SLP2) evaluada por el comité evaluador y por el investigador, la SG, SLP y TRG según la expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$) y por taxano (la elección del investigador de paclitaxel o nab-paclitaxel) y la calidad de vida relacionada con la salud utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 y EuroQoL (EQ) -5D.

Dentro del análisis poblacional, la eficacia se evaluó mediante un análisis por intención de tratar (ITT), es decir, se evaluó a todos los pacientes que fueron aleatorizados al inicio del estudio. La seguridad se evaluó mediante un análisis por protocolo, es decir, se evaluó a aquellos sujetos que recibieron al menos una dosis de tratamiento que les hubiese sido asignado. Se empleó el método de Kaplan-Meier para realizar la estimación de las curvas de SG, SLP y DOR. Las diferencias de SG y SLP entre los dos grupos de tratamiento se valoraron mediante la prueba log-rank estratificada. Se determinaron los cocientes de riesgo (HR de sus siglas en inglés, hazard ratio) junto con sus intervalos de confianza correspondientes empleando el modelo de riesgo proporcional Cox estratificado y el método de remuestreo de Efron. Las diferencias en la TRO entre los dos grupos de tratamiento se comprobaron aplicando el método de Miettinen y Nurminen estratificado. La estratificación para el análisis de los modelos log-rank, Cox y Miettinen y Nurminen se realizó siguiendo los mismos factores de estratificación que fueron empleados en el proceso de aleatorización.

El análisis estadístico inicial incluía dos análisis intermedios durante el estudio y un análisis final. Sin embargo, se añadió un tercer análisis intermedio para poder identificar efectos del tratamiento a largo plazo. Se determinó que, para una muestra de 560 pacientes, el estudio tendría una potencia del 90% para demostrar una HR de 0,70 para la progresión de la enfermedad o muerte, con un alfa de 0,01 basado en 415 eventos (test unilateral); y una potencia del 85% para mostrar una HR de 0,70 para muerte, con un alfa de 0,01 basado en 361 muertes (test unilateral), para la comparación entre el grupo de la combinación con pembrolizumab y el grupo de la combinación con placebo.

Resultados del ensayo

Se incluyeron 559 pacientes en 125 centros que cumplieron los criterios de inclusión entre el 19 de agosto de 2016 y el 28 de diciembre de 2017 y fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos brazos del estudio:

- 278 pacientes fueron asignados al grupo de pembrolizumab más quimioterapia, de los cuales todos recibieron al menos una dosis de tratamiento.
- 281 pacientes fueron asignados al grupo de placebo más quimioterapia, de los cuales 280 recibieron al menos una dosis de tratamiento.

Las características basales y de la enfermedad fueron las esperadas para un estudio clínico con pacientes con CPNM escamoso metastásico y estuvieron bien balanceadas. El estudio incluyó un 63.1% de pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, un 60.1% de pacientes que recibieron paclitaxel, y un 19.0% de personas procedentes del Este Asia (Figura 1).

En el momento del segundo análisis interino, la mediana de seguimiento era de 7,8 meses (rango 0,1 y 19,1), con una duración media de tratamiento de 6,3 meses ($\pm$ 4,1 meses de desviación estándar) para el brazo de la combinación con pembrolizumab, y de 4,7 meses ($\pm$ 3,5 meses de desviación estándar) para el brazo de la combinación con placebo. Las

4 dosis planeadas de carboplatino fueron administradas al 78,8% de los pacientes en el brazo de la combinación con pembrolizumab frente al 73,2% de los pacientes en el brazo de la combinación con placebo. Con respecto al paclitaxel, recibieron 4 ciclos el 78,7% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab, y el 71,3% en el grupo de la combinación con placebo. En relación al nab-paclitaxel, el 22,9% del grupo de pembrolizumab y el 21,2% del grupo placebo recibieron las 12 dosis totales. El 66,1% y 64,6%, respectivamente, recibieron de 5 a 11 dosis.

En la combinación de pembrolizumab, 12 pacientes recibieron pembrolizumab en monoterapia por una media de 3 ciclos (rango 1 a 10) una vez que la progresión de la enfermedad fue confirmada. En la combinación con placebo, 75 pacientes pasaron a recibir monoterapia de pembrolizumab dentro del ensayo tras la progresión de la enfermedad. Además, otros 14 pacientes recibieron otro inhibidor de PD-1 o PD-L1 fuera del ensayo. Esto hace que la tasa efectiva de cruzamiento o *cross over* fuera del 31,7% en la población IIT (de 281 pacientes) y 42,8% en la población que discontinuó el tratamiento por cualquier motivo (de 208 pacientes).

Figura 1: Características de los pacientes

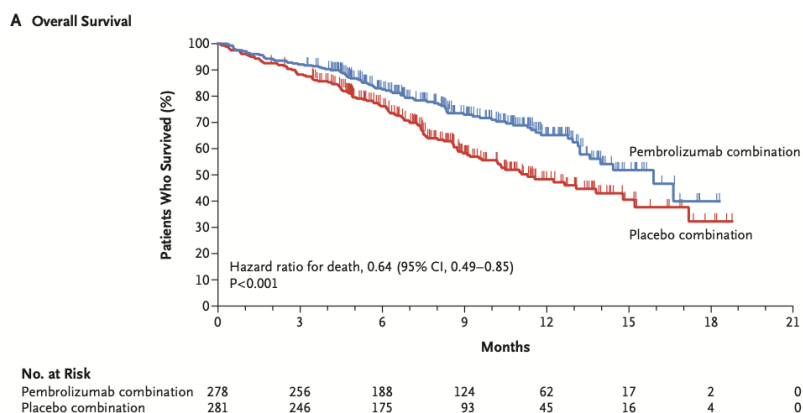
Characteristic	Pembrolizumab Combination (N=278)	Placebo Combination (N=281)
Age		
Median (range) — yr	65 (29–87)	65 (36–88)
<65 yr — no. (%)	127 (45.7)	127 (45.2)
Male sex — no. (%)	220 (79.1)	235 (83.6)
Region of enrollment — no. (%)		
East Asia	54 (19.4)	52 (18.5)
Rest of the world	224 (80.6)	229 (81.5)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	73 (26.3)	90 (32.0)
1	205 (73.7)	191 (68.0)
Smoking status — no. (%)		
Current or former	256 (92.1)	262 (93.2)
Never	22 (7.9)	19 (6.8)
Histologic features — no. (%)		
Squamous	272 (97.8)	274 (97.5)
Adenosquamous‡	6 (2.2)	7 (2.5)
Brain metastases — no. (%)	20 (7.2)	24 (8.5)
PD-L1 tumor proportion score — no. (%)§		
<1%	95 (34.2)	99 (35.2)
≥1%	176 (63.3)	177 (63.0)
1–49%	103 (37.1)	104 (37.0)
≥50%	73 (26.3)	73 (26.0)
Could not be evaluated¶	7 (2.5)	5 (1.8)
Previous therapy for nonmetastatic disease — no. (%)		
Thoracic radiotherapy	17 (6.1)	22 (7.8)
Neoadjuvant or adjuvant therapy	5 (1.8)	8 (2.8)

Resultados:

Supervivencia global

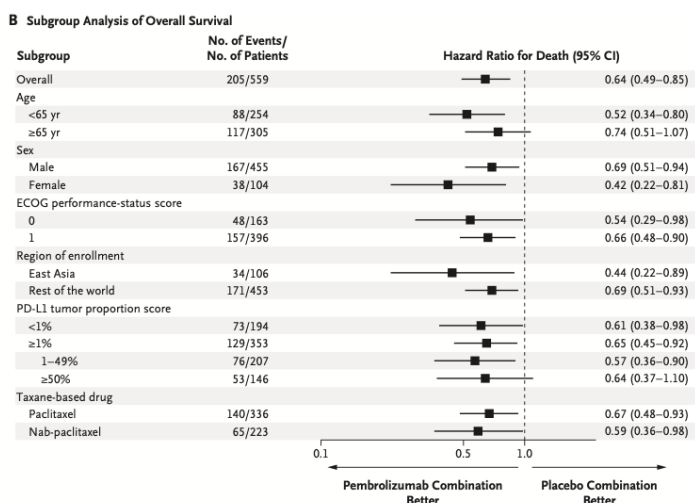
En la población ITT, la mediana de SG en el brazo de la combinación con pembrolizumab fue de 15,9 meses (95% IC: 13,2 – no alcanzada), y la del brazo de la combinación con placebo fue de 11,3 meses (95% IC: 9,5 – 14,8), con una HR de 0,64 (95% IC: 0,49 – 0,85; $p < 0,001$) (Figura 2).

Figura 2: Supervivencia Global (ITT)



El beneficio de añadir pembrolizumab se observó en todos los subgrupos preespecificados, incluyendo los subgrupos definidos por la expresión de PD-L1 (TPS <1%, TPS =1-49%, TPS ≥50%). Según el segundo análisis intermedio, del 3 de abril de 2018, las medianas de SG para TPS <1% fue de 15,9 meses para el brazo con pembrolizumab y de 10,2 meses para el del placebo con una HR de 0,61 (95% IC: 0,38 – 0,98); para TPS =1-49% fueron de 14,0 y 11,6 meses respectivamente con una HR de 0,57 (95% IC: 0,36 – 0,90); las medianas de SG no se alcanzaron para TPS ≥50% en ninguno de los dos brazos (HR =0,64; 95% IC: 0,37 – 1,10) (Figura 3).

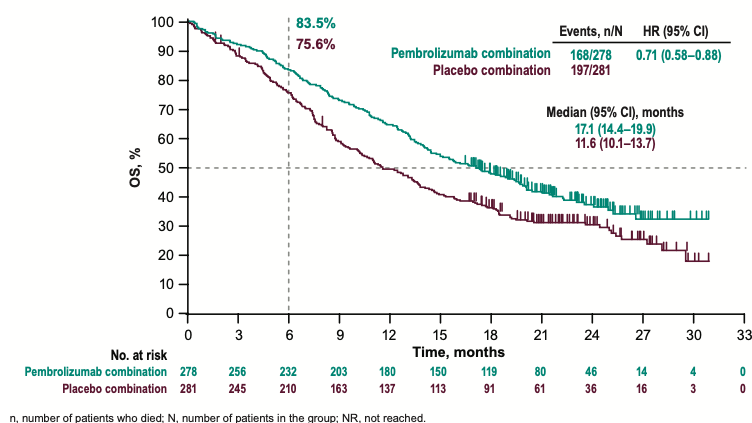
Figura 3: Supervivencia Global: Análisis por subgrupos



En el análisis final, presentado en el congreso de ESMO 2019⁶, con una mediana de seguimiento de 14,3 meses (rango, 0,1–31,3 meses) y tras el corte de datos a 9 de mayo de 2019) se observó una HR 0.71 (IC 95, 0.58-0.88). Un 49,1% de los pacientes del brazo control habían recibido una inmunoterapia en segunda línea (cruzamiento o crossover). La mediana de supervivencia global fue de 17,1 meses (14,4-19,9) para el brazo de la combinación con pembrolizumab y de 11,6 meses (10,1-13,7) para la quimioterapia sola (Figura 4).

Figura 4: Supervivencia Global (análisis final, seguimiento a 14,3 meses)

Figure 3. Kaplan-Meier Estimates of OS in the Total Population (ITT)



En el análisis actualizado de supervivencia para los subgrupos definidos por la expresión de PD-L1 (TPS <1%, TPS =1-49%, TPS ≥50%), se observó un beneficio consistente con el observado en la población ITT. (Figura 5).

Figura 5: Análisis de supervivencia global y supervivencia libre de progresión en función de la expresión de PD-L1 (análisis final, seguimiento a 14,3 meses)

Table 2. Summary of OS, PFS, ORR, DOR, and PFS2 in the Total Population (ITT) and Across PD-L1 TPS Groups

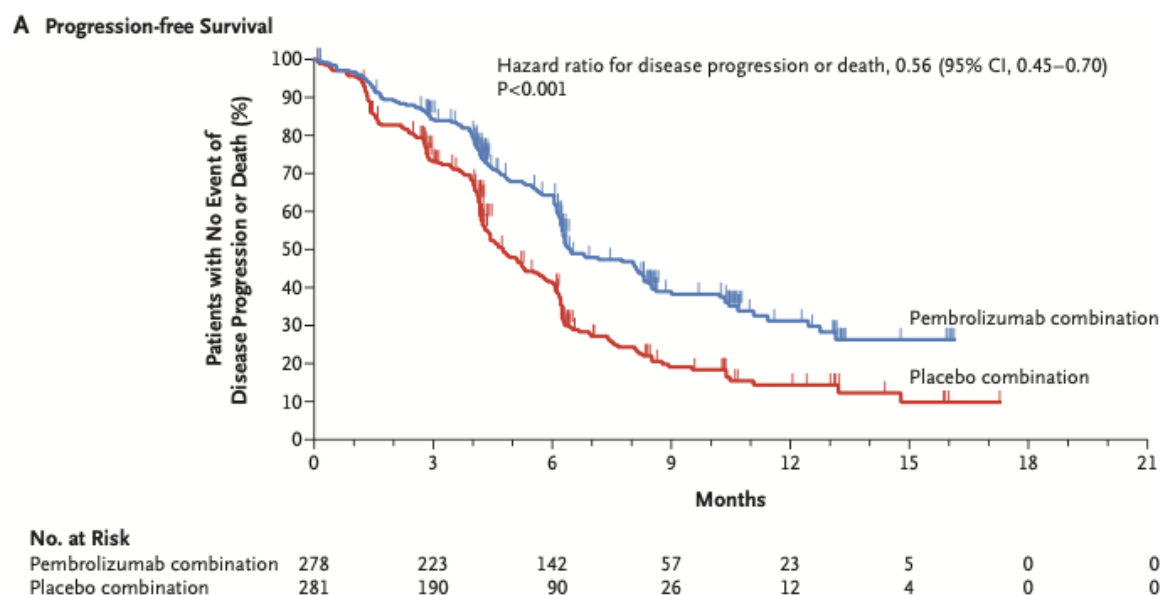
End Point	Total N = 559	TPS ≥50% N = 146	TPS 1–49% N = 207	TPS <1% N = 194
OS, HR (95% CI)	0.71 (0.58–0.88)	0.79 (0.52–1.21)	0.59 (0.42–0.84)	0.79 (0.56–1.11)
PFS, HR (95% CI)	0.57 (0.47–0.69)	0.43 (0.29–0.63)	0.52 (0.38–0.71)	0.67 (0.49–0.91)
ORR, pembrolizumab combination vs placebo combination	62.6% vs 38.4%	64.4% vs 30.1%	55.3% vs 42.3%	67.4% vs 41.4%
DOR, median (range), mo, pembrolizumab combination vs placebo combination	8.8 (1.3+ to 28.4+) vs 4.9 (1.3+ to 28.3+)	9.2 (2.7 to 25.8+) vs 4.6 (1.3+ to 28.3+)	10.4 (1.3+ to 28.4+) vs 4.8 (2.0 to 22.8+)	6.9 (1.4+ to 25.4+) vs 5.7 (1.4+ to 25.6+)
PFS2, HR (95% CI)	0.59 (0.49–0.72)	0.61 (0.40–0.91)	0.51 (0.37–0.72)	0.61 (0.44–0.85)

+, no progressive disease as of last disease assessment before data cutoff date.

Supervivencia libre de progresión (SLP)

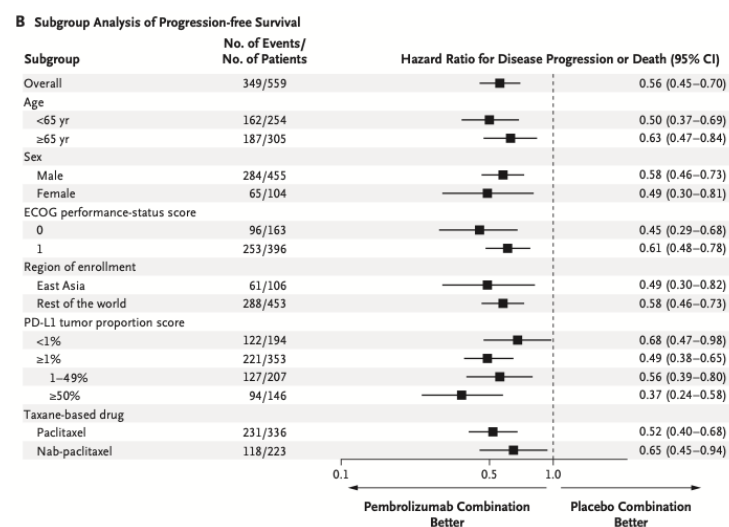
Con 349 eventos de progresión de la enfermedad o muerte, la mediana de SLP fue de 6,4 meses (95% IC: 6,2 – 8,3) en el brazo de la combinación con pembrolizumab frente a 4,8 meses (95% IC: 4,3 – 5,7) en el grupo de la combinación de placebo, con una HR de 0,56 (95% IC: 0,45 – 0,70; $p < 0,001$) (Figura 6).

Figura 6: Análisis de supervivencia libre de progresión (ITT)



El beneficio en SLP se observó en todos los grupos preespecificados (Figura 7).

Figura 7: Supervivencia libre de progresión: Análisis por subgrupos



Además, el beneficio de SLP se producía en todos los grupos de expresión de PD-L1 tanto en el primer análisis (Figura 8) como en el final (figura 5). La mediana de SLP para

TPS <1% en el brazo de combinación con pembrolizumab fue de 6,3 meses frente a 5,3 meses del placebo (HR =0,68; 95% IC: 0,47 – 0,98); en TPS =1-49% fue de 7,2 meses frente a 5,2 meses, respectivamente (HR =0,56; 95% IC: 0,39 – 0,80); y en TPS ≥50% fue de 8,0 meses frente a 4,2 meses (HR =0,37; 95% IC: 0,24 – 0,58).

Figura 8: Análisis de supervivencia libre de progresión en función de la expresión de PD-L1 (análisis inicial)

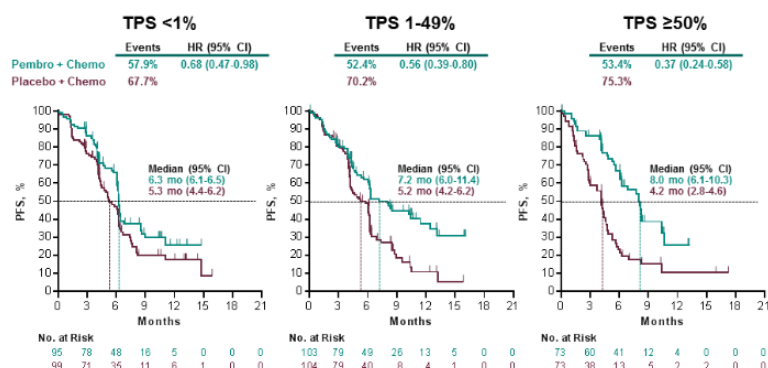


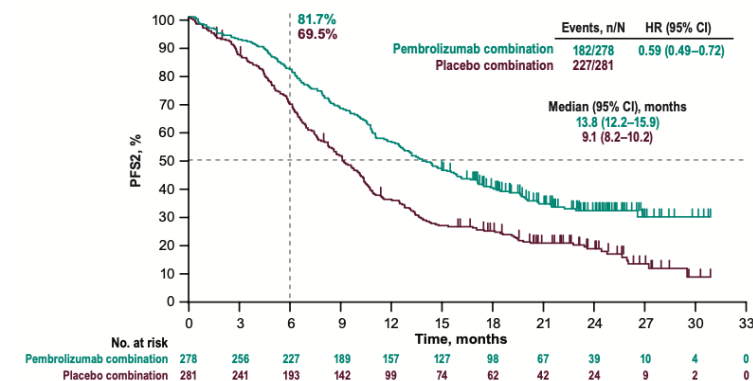
Figura 4: Resultados de SLP en los subgrupos definidos por la expresión de PD-L1 en el KEYNOTE-407.

Supervivencia libre de progresión-2 (SLP-2)

En el análisis final, con una mediana de seguimiento de 14,3 meses (rango, 0,1–31,3 meses) y, tras el corte de datos a 9 de mayo de 2019, se presentaron datos de la supervivencia libre de progresión-2. LA SLP-2 es un parámetro que permite incluir el impacto potencial de la segunda línea de tratamiento. En este caso, el impacto que podría producir la administración de la inmunoterapia en el grupo control podría influir en la evolución final de la enfermedad. Como queda patente, la SLP-2 demuestra de forma significativa el beneficio del grupo tratado con la combinación, con diferencias que se definen a partir del tercer mes y se mantienen constantes en el tiempo (Figura 9).

Figura 9: Supervivencia libre de progresión-2 (PFS-2), Análisis final

Figure 5. Kaplan-Meier Estimates of PFS2 in the Total Population (ITT)

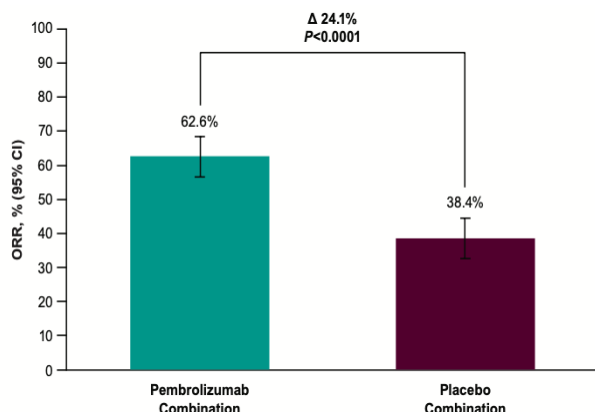


n, number of patients who had disease progression or died; N, number of patients in the group.

Tasa de respuesta objetiva (TRO) y duración de la respuesta (DOR):

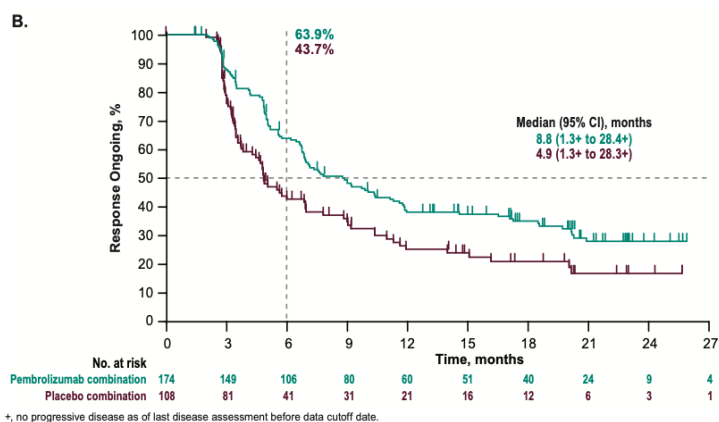
La tasa de respuesta objetiva fue evaluada mediante revisión radiológica centralizada, independiente y ciega, siendo de 57,9% (95% IC: 51,9 – 63,8) en el brazo de la combinación con pembrolizumab y de 38,4% (95% IC: 32,7 – 44,4) en el brazo de la combinación con placebo (Figura 10). La mediana de tiempo de respuesta fue de 1,4 meses para cada grupo.

Figura 10: Tasa de respuesta objetiva



En el análisis final, la mediana de duración de respuesta fue de 8,8 meses (rango 1,3+–28,4+) para el brazo de la combinación con pembrolizumab y de 4,9 meses (rango 1,3+–28,3+) para la combinación con placebo (los signos + en los rangos indican que no había progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación de la enfermedad) (Figura 11). La TRO fue superior en los subgrupos definidos por la expresión de PD-L1 en el brazo de la combinación con pembrolizumab que con placebo: para TPS <1%, TRO fue de 67,4% en el grupo con pembrolizumab y de 41,4% en el del placebo; para TPS =1–49%, TRO fue 55,3% y 42,3%, respectivamente; y para TPS ≥50% TRO tuvo un valor de 64,4% y 30,1%, respectivamente (Figura 5).

Figura 11: Duración de la respuesta



Calidad de vida

Se emplearon tres cuestionarios (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 y EQ-5D-3L) para evaluar el impacto en la calidad de vida y se analizaron hasta la semana 18. Las tasas de cumplimiento para el EORTC QLQ-C30 desde el inicio del estudio hasta la semana 18 estuvieron en un rango del 79,0% al 95,0% en ambos grupos de tratamiento y las tasas de cumplimiento para los dos otros cuestionarios estuvieron en la misma línea. Los resultados mostraron que el brazo de la combinación presentó una mejora de la calidad de vida de los pacientes respecto al basal.

Seguridad del estudio

La mediana de exposición al tratamiento fue de 169 días en los pacientes del brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y de 127 días en los pacientes que recibieron solo quimioterapia, con una mediana de 8 y 6 ciclos respectivamente. La exposición al carboplatino/paclitaxel (o nab-paclitaxel) fue similar entre los brazos de tratamiento.

Los eventos adversos (EA) por cualquier causa e independientemente de si fueron atribuidos al tratamiento por el investigador o no, ocurrieron en el 98,2% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab y en el 97,9% de los pacientes en el grupo de la combinación con placebo (Figura 12). Los EA más frecuentes en los pacientes del brazo de combinación frente a la quimioterapia sola fueron: anemia (53,2% vs. 51,8%), alopecia (46,0% vs. 36,4%), neutropenia (37,8% vs. 32,9%), náuseas (35,6% vs. 32,1%), trombocitopenia (30,6 vs. 23,2) diarrea (29,9% vs. 23,2%), neuropatía periférica (20,5% vs. 16,1,9%), vómitos (16,2% vs. 11,8%), hipotiroidismo (7,9% vs. 1,8%), hipertiroidismo (7,2% vs. 0,7%), neutropenia febril (5,4% vs. 3,9%), neumonitis (5,4% vs. 1,4%), colitis (2,2% vs. 1,1%) y hepatitis autoinmune (1,8% vs. 0%). En ambos grupos, los EAs más comunes fueron anemia, alopecia y neutropenia. Los EAs más comunes reportados por al menos un 10% de pacientes fueron alopecia y prurito en la combinación de pembrolizumab y dolor de espalda en la combinación de placebo. Se observó un ligero aumento de la incidencia de algunos de los EA atribuibles a la asociación carboplatino-paclitaxel como alopecia, mielosupresión y neuropatía en el grupo que se combinó con pembrolizumab.

La toxicidad en los pacientes ≥ 65 años puede ser superior como ocurre en estudios previos, lo que también ocurre con la elección del taxano y por el tipo de región geográfica. Los datos de seguridad en pacientes > 75 años se consideran limitados para sacar conclusiones de la tolerabilidad de la terapia combinada.

Los eventos de grado ≥ 3 ocurrieron en un 69,8% y 68,2% de los pacientes respectivamente. El 13,3% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab y en el 6,4% de los pacientes en el grupo de la combinación con placebo discontinuaron todos los fármacos del estudio. Las tasas de abandono de pembrolizumab y de placebo fueron de 17,3% y 7,9% respectivamente (Figura 12). Las tasas de EAs en pacientes que recibieron paclitaxel y nab-paclitaxel fueron similares.

Los EAs que llevaron a la muerte del paciente ocurrieron en 23 de los 278 pacientes (8,3%) en el brazo de la combinación con pembrolizumab y en 18 de 281 pacientes (6,4%) en el brazo de la combinación con placebo. Los EA relacionados con el tratamiento

que provocaron la muerte según criterio del investigador fueron del 3,6% en el brazo combinado frente al 2,1% del grupo de la quimioterapia. Los EAs de grado ≥ 3 reportados en al menos el 10% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab o en el de placebo fueron anemia (15,5% y 20,4%) y neutropenia (22,7% y 24,6%). Los EAs de grado ≥ 3 que fueron más frecuentes en el grupo de la combinación con pembrolizumab que en el del placebo fueron neumonitis y hepatitis autoinmune.

Figura 12: Efectos adversos debidos al tratamiento

Table 2. Adverse Events of Any Cause in the As-Treated Population.*

Event	Pembrolizumab Combination (N=278)		Placebo Combination (N=280)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	273 (98.2)	194 (69.8)	274 (97.9)	191 (68.2)
Event leading to discontinuation of all treatment components†	37 (13.3)	34 (12.2)	18 (6.4)	18 (6.4)
Event leading to discontinuation of any treatment component‡	65 (23.4)	54 (19.4)	33 (11.8)	29 (10.4)
Discontinuation of pembrolizumab or placebo	48 (17.3)	44 (15.8)	22 (7.9)	21 (7.5)
Discontinuation of carboplatin	31 (11.2)	28 (10.1)	21 (7.5)	19 (6.8)
Discontinuation of paclitaxel or nab-paclitaxel	44 (15.8)	33 (11.9)	28 (10.0)	24 (8.6)
Event leading to death§	23 (8.3)	23 (8.3)	18 (6.4)	18 (6.4)
Event leading to death that was attributed to a trial regimen by an investigator¶	10 (3.6)	10 (3.6)	6 (2.1)	6 (2.1)
Event occurring in $\geq 15\%$ of patients in either group				
Anemia	148 (53.2)	43 (15.5)	145 (51.8)	57 (20.4)
Alopecia	128 (46.0)	1 (0.4)	102 (36.4)	3 (1.1)
Neutropenia	105 (37.8)	63 (22.7)	92 (32.9)	69 (24.6)
Nausea	99 (35.6)	3 (1.1)	90 (32.1)	4 (1.4)
Thrombocytopenia	85 (30.6)	19 (6.8)	65 (23.2)	18 (6.4)
Diarrhea	83 (29.9)	11 (4.0)	65 (23.2)	6 (2.1)
Decreased appetite	68 (24.5)	6 (2.2)	82 (29.3)	5 (1.8)
Constipation	64 (23.0)	2 (0.7)	61 (21.8)	3 (1.1)
Fatigue	63 (22.7)	9 (3.2)	72 (25.7)	11 (3.9)
Asthenia	60 (21.6)	6 (2.2)	59 (21.1)	10 (3.6)
Arthralgia	57 (20.5)	4 (1.4)	40 (14.3)	2 (0.7)
Peripheral neuropathy	57 (20.5)	3 (1.1)	45 (16.1)	2 (0.7)
Vomiting	45 (16.2)	1 (0.4)	33 (11.8)	6 (2.1)
Cough	37 (13.3)	2 (0.7)	47 (16.8)	3 (1.1)
Dyspnea	36 (12.9)	4 (1.4)	45 (16.1)	3 (1.1)

Los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (iAEs) ocurrieron en 80 de los 278 pacientes (28,8%) en el grupo de la combinación con pembrolizumab y en 24 de 280 pacientes (8,6%) en el grupo de combinación con placebo (Figura 13). Estos eventos fueron de grado ≥ 3 en 30 de 278 pacientes (10,8%) y en 9 de 280 pacientes (3,2%) respectivamente. Un paciente de cada grupo murió debido a un iAEs (neumonitis en ambos casos) (Figura 13).

La mayoría de efectos adversos fue observada durante los 3 primeros meses de tratamiento en ambos brazos, con un descenso progresivo y similar en la tasa de incidencia hasta los 6 a 12 meses de seguimiento entre los grupos.

A modo de resumen, se produce un mayor número de efectos adversos aditivo, correspondiente a la suma de los efectos producidos por la quimioterapia y los efectos inmunorrelacionados atribuibles al pembrolizumab pero no parece haber un efecto potenciador. De hecho, la adición de pembrolizumab no parece que aumente significativamente la frecuencia de EAs comúnmente asociados a regímenes de tratamiento con carboplatino y paclitaxel/nabpaclitaxel. Del mismo modo, la incidencia de la mayoría de los iAEs no fue mayor con la combinación con pembrolizumab que la

observada con pembrolizumab en monoterapia⁷. La frecuencia de muertes atribuidas a la neumonitis en este estudio fue consistente con la observada con pembrolizumab en monoterapia en CPNM metastásico. Por tanto, el perfil de toxicidad observado es el consistente con los descritos en estudios previos y no se han observado efectos significativos nuevos.

Figura 13: Efectos adversos inmunorrelacionados

Event	Pembrolizumab Combination (N=278)		Placebo Combination (N=280)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5 <i>number of patients (percent)</i>	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
Any event	80 (28.8)	30 (10.8)	24 (8.6)	9 (3.2)
Hypothyroidism	22 (7.9)	1 (0.4)	5 (1.8)	0
Hyperthyroidism	20 (7.2)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Pneumonitis	18 (6.5)	7 (2.5)†	6 (2.1)	3 (1.1)†
Infusion reaction	8 (2.9)	4 (1.4)	6 (2.1)	1 (0.4)
Colitis	7 (2.5)	6 (2.2)	4 (1.4)	3 (1.1)
Hepatitis	5 (1.8)	5 (1.8)	0	0
Severe skin reaction	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypophysitis	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
Thyroiditis	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
Nephritis	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)

3.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Las terapias de primera línea de tratamiento para el CPNM escamoso metastásico han consistido tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (cisplatino o carboplatino) con fármacos como gemcitabina, vinorelbina o taxanos (paclitaxel, docetaxel). En la mayoría de casos, no se identifican mutaciones activadoras tipo EGFR, ALK o ROS-1 en la histología escamosa, por lo que la realización de estos biomarcadores queda limitada a casos de pacientes jóvenes o nunca fumadores mientras que es obligatoria cuando la histología tumoral es compatible con un carcinoma no escamoso.

Pembrolizumab se incorporó en 2017 al tratamiento de primera línea, en pacientes con carcinomas escamosos avanzados con expresión elevada de PD-L1 (TPS ≥50%). Este ha sido el único avance en el tratamiento del carcinoma escamoso avanzado que se enfrenta a ciertas barreras como la falta de mutaciones en la histología no escamosa a las que poder dirigir nuevos tratamientos, edad avanzada o comorbilidades que puede limitar el uso de ciertas quimioterapias. Entre las terapias que se consideran como estándar en el tratamiento del CPNM en histología escamosa cabe destacar la combinación de cisplatino y gemcitabina, que ha demostrado incrementar la SG⁸, así como la combinación de carboplatino con paclitaxel o nabpaclitaxel⁹. Más recientemente, necitumumab (anticuerpo monoclonal) en combinación con cisplatino/gemcitabina se ha sumado a la limitada lista de terapias en la histología escamosa¹⁰. Sin embargo, el tratamiento combinado de necitumumab no ha sido financiado en España y no puede ser considerado como una opción de tratamiento dada la escasa magnitud de beneficio que ofrece frente al tratamiento con quimioterapia (ESMO-MCBS 1).

Con respecto a otros fármacos inmunooncológicos con ensayos clínicos en el CPNM escamoso metastásico, la combinación de atezolizumab con carboplatino y nab-paclitaxel en el estudio IMpower131 mostró una SLP de 6,5 meses frente a 5,6 meses del brazo de quimioterapia sola, con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 26% [HR de 0,74 (95% IC: 0,62 – 0,87)]. Sin embargo, el estudio no demostró reducir el riesgo de muerte¹¹. Por otro lado, nivolumab en monoterapia de primera línea no demostró tampoco beneficio en pacientes con CPNM (estudio CheckMate 026)¹². Aunque este estudio fue analizado retrospectivamente con la finalidad de determinar si la alta carga mutacional podía jugar un papel determinante en la SG, no se observaron diferencias con respecto al brazo comparador (quimioterapia estándar).

4. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

4.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

Siguiendo con las recomendaciones de las guías ESMO para la determinación de la magnitud del beneficio (ESMO-MCBS scale) de la indicación en histología escamosa, la combinación de pembrolizumab y quimioterapia obtiene la puntuación máxima (5 sobre 5). Esta puntuación se obtiene para un tipo de cáncer con mediana de supervivencia inferior a 12 meses, cuyo ensayo alcance una $HR \leq 0,65$, una ganancia de supervivencia de ≥ 3 meses y el incremento de un punto adicional debido al beneficio en calidad de vida, de acuerdo al Formulario 2a.

Tras analizar los resultados obtenidos en el estudio de referencia, KEYNOTE 407, teniendo en cuenta que el carcinoma de pulmón metastásico con histología escamosa tiene una mediana de supervivencia inferior a 12 meses, los resultados alcanzados en supervivencia cumplen los criterios de la ESMO-MCBS scale: 15,9 meses (95% IC: 13,2 – no alcanzada) en el brazo de inmunoterapia y quimioterapia mientras que en el brazo de la quimioterapia con placebo fue de 11,3 meses (95% IC: 9,5 – 14,8), con una HR de 0,64. En el análisis final, el seguimiento máximo fue de 14 meses con lo que no se puede analizar estrictamente el porcentaje de supervivencia a dos años, pero a los 12 meses la diferencia en supervivencia es superior al 15% y en la proyección durante el segundo año se mantiene una diferencia superior al 10%, parámetro requerido en los criterios ESMO-MCBS. El punto adicional obtenido por calidad de vida ha quedado demostrado en los datos presentados en calidad de vida.

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

- a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

El estudio KEYNOTE-407 es un estudio doble ciego y aleatorizado, lo que permite analizar de forma controlada el valor de añadir pembrolizumab al tratamiento estándar de quimioterapia. Los criterios de selección de pacientes son los adecuados para la población diana a estudio. El brazo comparador, carboplatino más paclitaxel o nab-paclitaxel, representa uno de los dobletes considerados como estándar para el tratamiento del CPNM escamoso avanzado. Se utilizaron sistemas interactivos de respuesta por voz y de respuesta por web de aleatorización de pacientes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de pembrolizumab más carboplatino más paclitaxel/nabpaclitaxel o al de carboplatino más paclitaxel/nabpaclitaxel, en una proporción 1:1. Los pacientes fueron estratificados por los siguientes factores antes de la aleatorización: expresión de PD-L1 (TPS $\geq 1\%$ frente a $<1\%$), elección del taxano

(paclitaxel o nab-paclitaxel) y región geográfica (Este de Asia frente al resto del mundo) que se consideran apropiados dentro del CPNM escamoso avanzado. El análisis de las variables de eficacia se hizo por intención de tratar, incluyendo todos los pacientes asignados a cada uno de los grupos. El análisis de seguridad se realizó aplicando un concepto más restrictivo, que incluía todos aquellos pacientes que habían recibido al menos una dosis del medicamento correcto según aleatorización.

Además, a los pacientes aleatorizados al brazo control se les permitía la posibilidad de cambiar de brazo para recibir pembrolizumab en monoterapia en caso de progresión de la enfermedad, lo cual daba la oportunidad a todos los pacientes de recibir el tratamiento de inmunoterapia.

Los objetivos primarios y los principales objetivos secundarios fueron evaluados y validados por un comité central, independiente y ciego, lo cual cumple con las recomendaciones de la EMA en las que se aconseja la evaluación independiente de las variables relacionadas con la respuesta para reducir el riesgo de posibles sesgos¹³.

Aunque los resultados presentados en el primer análisis (3 de abril de 2018) podrían considerarse inmaduros (37% de eventos), en el análisis final, con una mediana de seguimiento de 14.3 meses, se confirma un beneficio significativo tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de progresión (los dos objetivos primarios del estudio) en la rama de la combinación de Pembrolizumab más quimioterapia frente a la rama de quimioterapia más placebo. Se objetiva también un beneficio significativo de la SLP-2 en el brazo combinado, de forma que el posible impacto de la inmunoterapia cuando se administra en segunda línea no consigue revertir en la mayoría de casos la progresión de los pacientes que no han recibido la inmunoterapia en primera línea.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

El estudio de calidad de vida se hizo mediante los cuestionarios habituales generales y específicos para cáncer de pulmón: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 y EQ-5D-3L para evaluar el impacto en la calidad de vida y se analizaron hasta la semana 18. Las tasas de cumplimiento para el EORTC QLQ-C30 desde el inicio del estudio hasta la semana 18 estuvieron en un rango del 79,0% al 95,0% en ambos grupos de tratamiento y las tasas de cumplimiento para los dos otros cuestionarios estuvieron en la misma línea. Los resultados mostraron que el brazo de la combinación presentó una mejora de la calidad de vida de los pacientes respecto al basal en la semana 9 y en la semana 18 frente al tratamiento con quimioterapia (30% vs. 25% y 36% vs. 28%, respectivamente)¹⁴.

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

Hasta el momento, no hay revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles para el tratamiento de primera línea en la histología específica de carcinoma de pulmón escamoso.

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

Conviene señalar inicialmente un dato importante: el papel de la expresión del PD-L1 como biomarcador en el carcinoma escamoso tiene menos valor informativo que en la histología no escamosa, como ha quedado patente en varios estudios como el Checkmate

017 (nivolumab en segunda línea en carcinoma escamoso) o el OAK (atezolizumab en segunda línea en las dos histologías). Además, hay que recordar que la expresión de PD-L1 tiene un valor predictivo positivo, a mayor expresión, mayor respuesta y mayor supervivencia pero su valor predictivo negativo es débil, como queda patente en que pacientes sin expresión de PD-L1 también pueden responder y sobrevivir a largo plazo, como se ha observado en los diversos estudios.

A pesar de ello, se pueden establecer conclusiones importantes. En los pacientes con CPNM se recomienda la realización de PD-L1 para determinar la expresión tumoral utilizando una prueba validada. Como se ha descrito en el apartado de resultados, la expresión de PD-L1, característica de estratificación del KEYNOTE-407, demostró beneficio significativo con la combinación con respecto a la quimioterapia, en los tres subgrupos de pacientes, con expresión de PD-L1 negativa, baja o alta.

En aquellos pacientes con CPNM cuyos tumores tengan un alto nivel de expresión de PD-L1, se pueden considerar dos opciones de tratamiento: puede plantearse el tratamiento de monoterapia con pembrolizumab o la administración de pembrolizumab en combinación con quimioterapia. Dado que no hay un estudio comparativo, para decidir entre estas dos opciones habrá que considerar en cada paciente la eficacia y la seguridad. El tratamiento combinado de pembrolizumab y quimioterapia puede tener un mejor control de la enfermedad en los primeros seis meses que pembrolizumab solo, por lo que podría recomendarse en aquellos pacientes donde existiera una enfermedad tumoral de comportamiento inicial más agresivo. Por el contrario, la combinación ocasiona una mayor incidencia de efectos adversos que pembrolizumab en monoterapia. Por ello, en este subgrupo de pacientes con tumores escamosos con expresión elevada de PD-L1 debe evaluarse la relación riesgo/beneficio del tratamiento combinado frente a la monoterapia de forma individual (ver las secciones 4.1, 4.4, 4.8 y 5.1 de ficha técnica).

4.4. 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.

Los pacientes con carcinoma de pulmón escamoso en estadio avanzado tienen un mal pronóstico con la quimioterapia de primera línea, con una mediana de supervivencia inferior a un año. Las opciones de quimioterapia como tratamiento de segunda línea a la progresión son muy escasas, básicamente docetaxel, y ofrecen una modesta eficacia. Con la llegada de la inmunoterapia en segunda línea de tratamiento se puede alcanzar un beneficio mayor que con la quimioterapia, generalmente en un subgrupo limitado de pacientes, y, alrededor del 10% de ellos logrará supervivencia a largo plazo.

Por tanto, los resultados obtenidos en el ensayo KEYNOTE-407 con la combinación de pembrolizumab y quimioterapia ofrecen un beneficio en supervivencia significativo sobre la quimioterapia convencional de primera línea. Este beneficio será superior también al tratamiento secuencial de quimioterapia seguido de inmunoterapia. Por ello, la combinación de pembrolizumab y quimioterapia debería ser el tratamiento de primera línea estándar para los pacientes con cáncer de pulmón escamoso metastásico.

4.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

Pembrolizumab es el único fármaco anti-PD-1/PD-L1 aprobado actualmente por la FDA y por la EMA para el tratamiento en primera línea de cáncer de pulmón escamoso metastásico tanto en monoterapia (KEYNOTE-024) como en combinación (KEYNOTE-407).

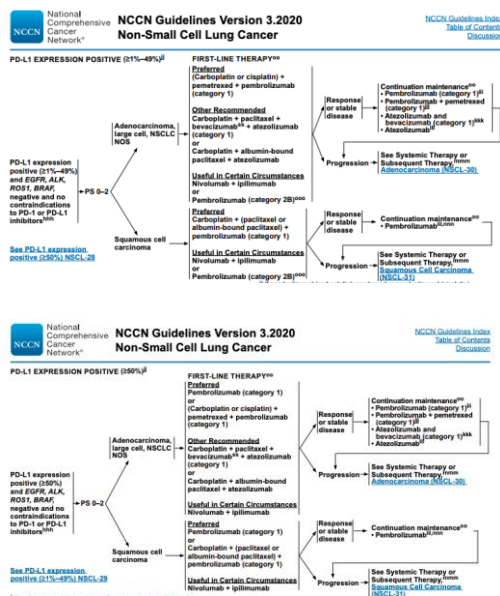
a. Aprobaciones FDA, EMA

Pembrolizumab recibió la aprobación estándar por la FDA de la combinación con carboplatino/ paclitaxel/nabpaclitaxel tras los resultados del ensayo KEYNOTE-407 en octubre de 2018. La aprobación europea del pembrolizumab según los datos del KEYNOTE- 407 tuvo lugar en marzo del 2019.

b. Guías de práctica clínica internacionales

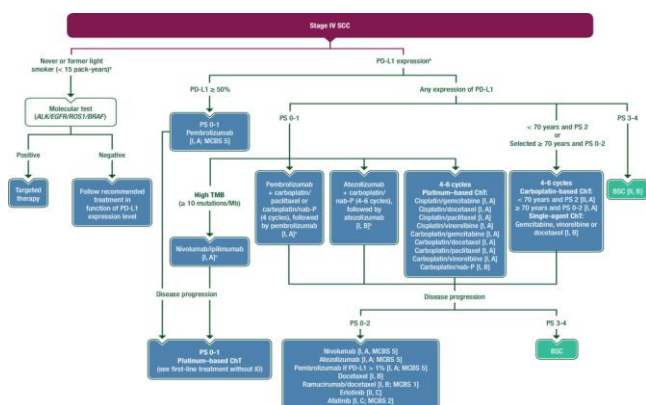
Las guías americanas NCCN v3.2020, actualizadas periódicamente, recomiendan la combinación de pembrolizumab (en histología no escamosa y en la histología escamosa) con el más alto nivel de evidencia (categoría 1) en los algoritmos de tratamiento de pacientes con CPNM en primera línea. Con la misma categorización, estas guías también incluyen el tratamiento en monoterapia con pembrolizumab para los tumores con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ (Figura 14).

Figura 14: Recomendaciones guías NCCN



Las guías europeas de oncología médica (ESMO), publicadas en octubre de 2018¹⁵, consideran como tratamiento estándar de primera línea la monoterapia con pembrolizumab en pacientes con una expresión de PD-L1 de TPS $\geq 50\%$ con el mayor nivel de evidencia [I, A, MCBS 5]. En pacientes con histología escamosa, la combinación de pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel (es la opción de tratamiento estándar en pacientes con cualquier nivel de expresión de PD-L1 (incluidos no expresores) y PS de 0 y 1 [I, A]. Algunas de las conclusiones de esta guía han sido criticadas por recomendar ciertas indicaciones sin evidencia robusta (Figura 15). Por ello, se ha realizado una corrección en mayo de 2019 que, en lo referente al carcinoma escamoso, limita los resultados del estudio IMpower 131 con quimioterapia y atezolizumab, al no haberse observado un beneficio en la supervivencia global¹⁶.

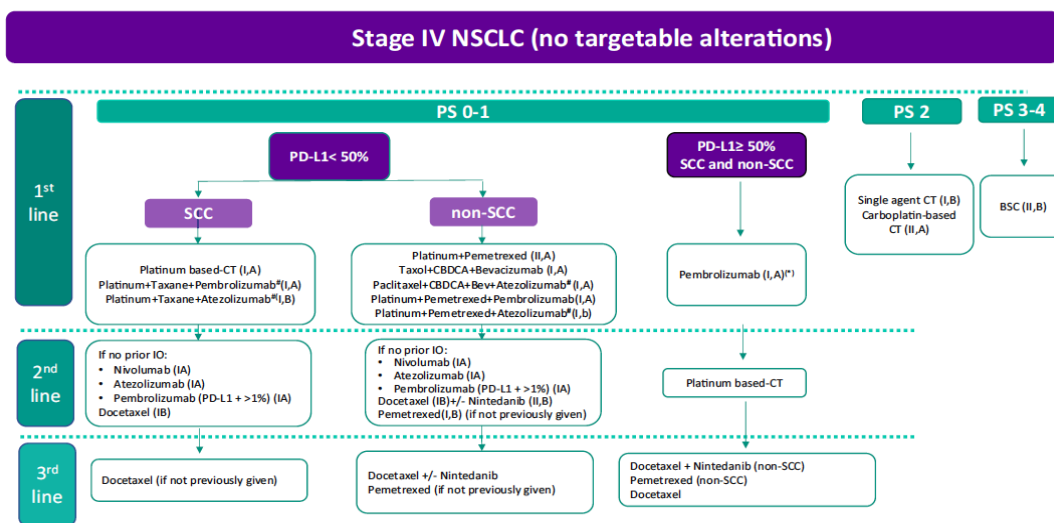
Figura 15: Guías ESMO, algoritmo de tratamiento



c. Guía SEOM más reciente

Al igual que las guías de la ESMO, la guías de la SEOM recomiendan pembrolizumab en monoterapia como estándar de tratamiento en primera línea con el máximo nivel de evidencia [I, A] en pacientes con cáncer de pulmón en estadio IV e histología escamosa o no escamosa, con una expresión de PD-L1 $\geq$ 50%, ALK y EGFR negativo y un estado funcional entre 0-1¹⁷. Alternativamente, la terapia de combinación de pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel es también una opción en estos pacientes con PD-L1 $\geq$ 50%. En el caso de niveles de expresión de PD-L1 por debajo del 50% o desconocido e histología escamosa, la combinación de pembrolizumab con carboplatino y paclitaxel podría ser una opción de tratamiento [I, A], así como la quimioterapia basada en platino [I, A].

Figura 16: Guías SEOM, algoritmo de tratamiento



4.6. 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 nueva indicación de pembrolizumab con carboplatino/ paclitaxel/nabpaclitaxel permitirá tratar a dos grupos de pacientes con CPNM de primera línea que se beneficiarán del tratamiento en combinación:

Pacientes que, hasta la aprobación de la nueva indicación de pembrolizumab en combinación, habrían recibido una primera línea con quimioterapia. Este grupo de pacientes (PD-L1 negativos y PD-L1 con TPS=1-49%) constituyen la gran mayoría de los pacientes potencialmente tratables bajo la nueva indicación aprobada. El tratamiento con pembrolizumab en combinación en este grupo de pacientes en primera línea tiene dos claros beneficios:

- **mejor resultado clínico en términos de SG** del tratamiento con la combinación de pembrolizumab frente a quimioterapia: reducción del riesgo de muerte entre el 21-41% en pacientes no expresores de PD-L1 o pacientes PD-L1 =1-49%, respectivamente.

- **mejora del estado general en la calidad de vida** de los pacientes tras esta primera línea de terapia, a pesar de ser un tratamiento combinado y más complejo que la quimioterapia sola. Además de mejorar la evolución de los pacientes, permitirá, en aquellos que progresen, afrontar en mejores condiciones la segunda línea de tratamiento.

El 74,3% de los pacientes había suspendido el tratamiento en el brazo control, de los cuales, el 53% recibió un tratamiento antineoplásico posterior, siendo un inmunoterápico en el 81% (26,7% recibió pembrolizumab en el crossover). Entre los 98 pacientes que no recibieron un tratamiento posterior, 62 pacientes murieron en los primeros 3 meses posteriores a la última dosis. Todo ello, resalta la gravedad de esta enfermedad, y la necesidad de administrar el tratamiento más eficaz como primera línea, ya que el paciente en progresión a la quimioterapia tiene pocas opciones de ser rescatado porque empeora clínicamente de forma rápida y no llega a un nuevo tratamiento, como queda patente en que solo la mitad de pacientes recibió una segunda línea de tratamiento. Incluso considerando el impacto positivo que la inmunoterapia de segunda línea puede tener, de hecho, la mayoría de pacientes lo recibió como principal opción a la progresión, con los datos que tenemos de los ensayos pivotaes en segunda línea, no es probable que el brazo control del estudio consiga un beneficio significativo de tal magnitud que anule el conseguido en el análisis inicial.

Por tanto, no administrar la combinación de pembrolizumab con quimioterapia aumentaría de forma significativa las opciones de progresión y muerte en este grupo de pacientes, privándoles así de la mejor opción de tratamiento actualmente disponible para ellos.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

Como se ha señalado previamente, a pesar de que la incidencia de efectos secundarios de la asociación de pembrolizumab y quimioterapia es superior a la presentada con la quimioterapia, al sumarse pero no potenciarse los atribuibles a cada uno de los tratamientos, dada la magnitud de beneficio que se alcanza con un aumento muy significativo de la supervivencia, el balance entre beneficio y toxicidad es claramente

favorable para la combinación de pembrolizumab y quimioterapia como la principal opción de tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón escamoso metastásico.

Además, hay que tener en cuenta que el tratamiento combinado puede producir un mayor número de efectos adversos porque se mantuvo durante un tiempo más prolongado que el control. Aunque la mayoría de efectos adversos se producen los primeros tres meses, un tratamiento más prolongado puede tener una incidencia más alta de efectos adversos (mediana de duración de tratamiento, 7,1 mese vs 4,6 meses). Si se mira un parámetro importante, como es el número de EA relacionados con el tratamiento que provocaron la muerte, de acuerdo al estudio según el investigador, fue de 4% vs. 2%, lo que supone 12 pacientes frente 5 en términos absolutos. Por otra parte, cuando se analiza la calidad de vida, que puede valorar el impacto de la eficacia pero también de la toxicidad del tratamiento, esta es favorable al brazo combinado. Esto significa que el posible incremento de la toxicidad no impacta negativamente en la calidad de vida.

- 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)

Dentro de los subgrupos analizados en el ensayo KEYNOTE-407 podemos desarrollar en primer lugar, los predeterminados como factores de estratificación: la expresión de PD-L1, el tipo de taxano empleado y el lugar geográfico.

La combinación de pembrolizumab con quimioterapia se muestra superior a la quimioterapia para pacientes con CPNM escamoso metastásico con expresión negativa de PD-L1 (reduciendo el riesgo de muerte en un 21%), con expresión intermedia de PD-L1 (con un 41% menos de riesgo de muerte) y con alta expresión de PD-L1 (con una reducción del riesgo de muerte del 21%). Además, la combinación de pembrolizumab con quimioterapia supone una alternativa de tratamiento para los pacientes con tumores con alta expresión de PD-L1, que ya disponen desde el 2017 de una opción terapéutica con pembrolizumab en monoterapia. Al no haber un ensayo comparativo directo en este grupo de pacientes con carcinomas de pulmón con alta expresión de PD-L1 entre la opción de pembrolizumab solo o su combinación con quimioterapia, la elección de una de ellas debería depender de la relación entre el beneficio y riesgo en cada paciente de forma individualizada. De hecho, conviene hacer ciertas observaciones: muchos pacientes con alta expresión de PD-L1 se benefician de pembrolizumab como monoterapia y que lógicamente su perfil de toxicidad es más favorable que una combinación con quimioterapia. En el estudio KEYNOTE-024 se demostró el beneficio de pembrolizumab para altos expresores, para la histología escamosa el beneficio en supervivencia tenía una HR 0,73 mientras que con la combinación es de (HR 0,79). Además, siendo muy buenos los datos del estudio KEYNOTE-024, si se observa la curva de SLP, un 30% del brazo de pembrolizumab ha progresado a los 3 meses, si bien no están separados por histologías. Uno de los racionales para combinar quimioterapia con inmunoterapia en primera línea es evitar el grupo de rápidos progresadores a la inmunoterapia. De hecho, en el estudio KEYNOTE-407, la curva de SLP muestra que a los 3 meses solo ha progresado el 15% de los pacientes. Por tanto, en espera de factores predictivos que nos

permitan identificar qué pacientes con tumores con alta expresión de PD-L1 puedan beneficiarse de pembrolizumab solo o de su combinación con la quimioterapia, se considera que las dos opciones deberían considerarse válidas y a criterio del oncólogo en función de la situación clínica del paciente.

No se observaron diferencias significativas en resultados ni por el tipo de taxano empleado ni por el lugar geográfico de origen de cada paciente. Teniendo en cuenta estos datos, al no haberse objetivado un beneficio significativo en el uso de nab-paclitaxel sobre el paclitaxel, más allá de la reducción de la neuropatía periférica, dado el coste mucho más elevado del nab-paclitaxel, no se recomienda su administración de forma generalizada excepto en casos individualizados, especialmente si se pretende reducir la neurotoxicidad de la quimioterapia o el uso de corticoides asociados. Se identificó un beneficio superior en el género femenino que en el masculino. Con respecto a la edad, se vio una eficacia superior en los pacientes más jóvenes, mientras que la toxicidad fue superior en los pacientes ≥ 65 años lo cual ocurre en estudios previos. Los datos de seguridad en pacientes > 75 años se consideran limitados para sacar conclusiones de la tolerabilidad de la terapia combinada.

4.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

La eficacia de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia en pacientes con carcinoma de pulmón avanzado con histología escamosa como tratamiento de primera línea, supone un cambio de paradigma en el tratamiento de la enfermedad, representando, por tanto, una innovación muy relevante al desplazar a la quimioterapia como tratamiento estándar establecido en los últimos 15 años y sin haberse experimentado avances previos con ninguna otra opción.

Con el tratamiento en monoterapia con pembrolizumab se observa que un grupo significativo de pacientes son largos supervivientes (35-40%), aspecto nunca antes conseguido con los tratamientos convencionales. Será necesario evidenciar con un mayor seguimiento si el empleo en primera línea de pembrolizumab en combinación con quimioterapia podría también alcanzar estos resultados o incluso incrementarlos, lo que supondría de nuevo un hecho no objetivado previamente en cáncer de pulmón metastásico.

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

Al igual que ocurre con la inmunoterapia en otros escenarios, el beneficio significativo en supervivencia y calidad de vida que supone la combinación de pembrolizumab y quimioterapia representa un impacto muy importante en la vida del paciente con esta enfermedad, hasta el momento con escasas opciones de tratamiento y mal pronóstico.

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

Es evidente que el tratamiento combinado de pembrolizumab y quimioterapia en esta indicación puede aumentar los costes farmacéuticos directos atribuibles a un fármaco

inmunoterápico de alto impacto presupuestario utilizado de forma prolongada durante dos años como es pembrolizumab. A pesar ello, el mejor control de la enfermedad, no solo reducirá los costes relacionados con la mortalidad de los pacientes sino que, el alto porcentaje de pacientes que sobrevive a largo plazo, reducirá de forma significativa el consumo de recursos relativos a la progresión de la enfermedad como hospitalización o tratamientos de soporte. Si a esto se suma la posibilidad de que el paciente pueda llegar incluso a reincorporarse a su actividad laboral se producirá un impacto positivo para el sistema sanitario con esta nueva opción terapéutica.

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

En España, de acuerdo con los datos publicados por la SEOM para el 2019, se estima que habrá 29.503 casos de cáncer de pulmón, de los que el 80-85% se corresponden con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o de célula no pequeña. De éstos, aproximadamente, el 70% de los pacientes son diagnosticados en un estadio localmente avanzado (IIIb) o metastásico (IV) de la enfermedad. Si se considera que aproximadamente el 85% de los pacientes será candidato a recibir un tratamiento en primera línea, y que aproximadamente entre el 30-40% de los casos tienen histología escamosa, se obtiene una población de unos 5.000 pacientes con CPNM avanzado y con histología escamosa. Sin embargo, no todos los pacientes con histología escamosa pueden recibir quimioterapia debido a comorbilidades asociadas a la enfermedad, edad avanzada en el momento del diagnóstico, etc. Se estima que, aproximadamente, entre el 80-90% de los pacientes pueden recibir un tratamiento con quimioterapia. También es importante considerar que, de esta población de pacientes con histología escamosa, alrededor de un 30% de los casos (pacientes altos expresores de PD-L1) son candidatos al tratamiento de monoterapia con pembrolizumab. En este grupo, aunque la opción de un tratamiento combinado de pembrolizumab con quimioterapia muestra beneficio clínico, la opción de monoterapia con pembrolizumab sigue siendo, a día de hoy, el estándar de tratamiento en estos pacientes altos expresores de PD-L1.

4.8. 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.

En general, el estudio KEYNOTE-407 tiene un diseño adecuado para extraer conclusiones claras y suficientes para una toma de decisiones en el escenario de la enfermedad y no se precisan de nuevas propuestas de estudio para obtener una información adicional.

Únicamente y como ya se ha comentado, en el grupo de pacientes con carcinomas de pulmón escamoso con alta expresión de PD-L1 existen dos opciones de tratamiento, pembrolizumab solo o asociado a quimioterapia. Aunque se han establecido comparaciones indirectas a partir del presente estudio KEYNOTE-407 y del estudio de monoterapia KEYNOTE-024, lo cierto es que actualmente pueden considerarse las dos en función de las características del paciente y de la enfermedad que evalúe el riesgo/beneficio de las dos opciones. Para establecer una comparación directa y prospectiva entre ambas opciones, sería preciso hacer un ensayo comparativo para este subgrupo de pacientes.

5. CONCLUSIONES

En el estudio KEYNOTE-407 se ha visto cómo la adición de pembrolizumab a la quimioterapia convencional obtiene un beneficio clínico muy significativo en términos de SG, SLP y TRO de manera global y en todos los subgrupos es alta y consistente con el resto de datos de pembrolizumab en todo su desarrollo clínico en el carcinoma de pulmón escamoso metastásico.

Con la reciente aprobación de pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel/nab-paclitaxel en pacientes con histología escamosa, se incrementa la SG de estos pacientes de una mediana de 11.6 meses en el grupo control a los 17.1 meses del grupo combinado, lo que supone una ganancia en supervivencia de 5,5 meses adicionales con respecto al tratamiento estándar. De acuerdo a la escala ESMO-MCBS, estos resultados confieren a la combinación de pembrolizumab y quimioterapia la máxima puntuación en la magnitud de beneficio. El efecto del tratamiento es similar en aquellos pacientes que reciben paclitaxel que aquellos que reciben nab-paclitaxel. Adicionalmente, la combinación de pembrolizumab con quimioterapia ha mostrado beneficios en SG en cada uno de los subgrupos de pacientes por niveles de expresión de PD-L1.

Este beneficio permite ampliar las opciones de tratamiento de primera línea a pacientes que, hasta el momento, o bien no eran candidatos a recibir pembrolizumab en monoterapia en primera línea (PD-L1 TPS <1% o TPS 1-49%) o bien no mostraban beneficio clínico con la monoterapia (pacientes con PD-L1 TPS ≥50% que progresan o no responden). De igual modo, la combinación de quimioterapia e inmunoterapia, no parece aumentar significativamente la frecuencia de EAs comúnmente asociados a regímenes de tratamiento con carboplatino y paclitaxel/nabpaclitaxel y, tampoco la incidencia de la mayoría de los iAEs fue mayor con la combinación con pembrolizumab que la observada con pembrolizumab en monoterapia.

Si se tiene en cuenta el mal pronóstico de este tipo histológico de cáncer de pulmón y la ausencia de alternativas eficaces a la progresión como se ha comentado previamente, la magnitud de beneficio logrado en el presente estudio KEYNOTE-407 con cumplimiento de los máximos criterios ESMO de eficacia, consideramos que en los pacientes que cumplan los criterios clínicos necesarios, la combinación de pembrolizumab y quimioterapia debería ser la mejor opción terapéutica a considerar ya que se ha mostrado superior a la quimioterapia.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de pembrolizumab (KEYTRUDA®) en combinación con quimioterapia con paclitaxel o nab-paclitaxel y carboplatino, para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) escamoso metastásico. En los pacientes que cumplan los criterios clínicos, esta combinación debería ser la primera opción terapéutica a considerar.

7. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educativos promovidos por Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Merck Sharp and Dohme, Novartis, Pierre Fabre y Roche, y ha participado como consultor para Astra Zeneca, Boehringer

Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Merck Sharp and Dohme, Novartis, Pfizer, Roche y Takeda.

8. BIBLIOGRAFÍA

¹ 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(19):1823-1833.

² Apetoh L, Ladoire S, Coukos G, Ghiringhelli F, et al. Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure?. *Annals of Oncology* 2015; 26(9): 1813-1823.

³ Hui R, Garon EB, Goldman JW, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. *Annals of Oncology* 2017; 28(4): 874-881.

⁴ Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; 387(10027): 1540-1550.

⁵ 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(21): 2040-2051.

⁶ Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Metastatic Squamous NSCLC: Final Analysis and Progression After the Next Line of Therapy (PFS2) in KEYNOTE-407. *ESMO* 2019; LBA 852.

⁷ Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018-2028.

⁸ Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-51.

⁹ Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(17):2055-62.

¹⁰ Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *The lancet oncology* 2015;16.(7): 763-774.

-
- ¹¹ Socinski MA, et al. "IMpower131: Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) analysis of a randomised Phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel". *ESMO 2018 Congress*.
- ¹² 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.(25): 2415-2426.
- ¹³ European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2012. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1
- ¹⁴ Mazieres J, Kowalski D, Luft A, et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):271-280.
- ¹⁵ Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
- ¹⁶ Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Ann Oncol*. 2019;30(5):863-870.
- ¹⁷ Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3-17.