

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK.

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón (CP) ocupa el primer lugar en incidencia a nivel mundial con 1.824.701 casos registrados en 2012 y, además, es la primera causa de muerte por cáncer, produciendo 1.589.925 muertes¹. Los datos de 2017 indican que el CP se mantiene como principal causa de muerte por cáncer en Europa donde ocasiona un 24 % de las muertes en varones y un 15% en mujeres. Mientras que en varones ha experimentado un descenso del 10%, en mujeres ha sufrido una elevación del 5,1%.

En España, se estimaron 228.482 nuevos casos para el año 2017 y el CP es el tercero en incidencia con 28.645 pacientes, 23.398 en varones y 5.247 casos en mujeres. Con respecto a la mortalidad, se ha ido incrementado en las últimas décadas, llegando a registrarse 22.187 muertes en 2016, correspondiendo 17.624 a hombres, en los que es la primera causa de mortalidad por cáncer, y 4.563 a mujeres, donde representa la tercera.

Dentro del CP, el 80-85% se corresponde con la variante de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o de célula no pequeña. Más de dos tercios de los pacientes con CPNM son diagnosticados en un estadio locamente avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), donde los tratamientos convencionales basados en quimioterapia ofrecen escasa eficacia y su pronóstico es malo, con tasas de supervivencia a 5 años del 10-13% en estadios avanzados e inferior al 5% en los metastásicos.

Si se tiene en cuenta que se espera que tanto la incidencia como la mortalidad sigan aumentando de forma casi paralela en los próximos 10 años, queda patente la magnitud del problema sanitario, social y económico del CPNM^{2,3}.

La combinación de cisplatino o carboplatino con un segundo quimioterápico por cuatro ciclos es el tratamiento estándar de primera línea para los pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) y este esquema, instaurado a principios de la década de los años 90, se mantiene en la actualidad. Desafortunadamente, la mediana de supervivencia de esta enfermedad no supera el año de vida, lo que evidencia la gran necesidad de búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para estos pacientes.

En los últimos quince años, dos estrategias terapéuticas están ofreciendo una mayor eficacia que puede cambiar el mal pronóstico de esta enfermedad: las terapias dirigidas contra tumores con mutaciones activadoras (“driver”) y la inmunoterapia.

Los primeros avances importantes en el tratamiento del CPNM han venido de la identificación de dianas moleculares específicas como las mutaciones de EGFR y translocaciones de ALK o ROS1, que se detectan en alrededor del 10%, el 4% y el 1% de los pacientes, respectivamente, principalmente del tipo histológico no escamoso. Estos enfermos con tumores portadores de estas alteraciones genéticas deben ser tratados con inhibidores específicos que han demostrado superioridad con respecto a la quimioterapia. En el resto de pacientes, la principal opción de tratamiento es el doblete de quimioterapia basado en platino. Aunque el cisplatino puede ser levemente superior al carboplatino ya que puede obtener una mayor tasa de respuesta objetiva (30% frente a 24% respectivamente)⁴, un 30-40% de pacientes no puede recibirlo. El doblete de platino se combina con los denominados agentes de tercera generación, como paclitaxel, docetaxel, gemcitabina o vinorelbina que han demostrado tener una eficacia similar con unas tasas de respuesta próximas a un 30% y con medianas de supervivencia global de aproximadamente 10 meses. Por esta razón, frecuentemente son las diferencias en el perfil de seguridad lo que dirige la elección de una terapia frente a otras, salvo en los subgrupos de pacientes con adenocarcinoma donde la combinación de platinos con pemetrexed, o bevacizumab asociado a un doblete de platino confieren cierta ventaja en la supervivencia global⁵.

En caso de pacientes con histología no escamosa, la recomendación actual incorpora la utilización de pemetrexed o combinar bevacizumab con quimioterapia basada en platino⁶. Estos agentes, empleados durante los cuatro ciclos de inducción y como terapia de mantenimiento de continuación para pacientes que no hayan progresado y que mantengan un buen estado y ausencia de toxicidad importante, han permitido prolongar la mediana de supervivencia hasta los 16 meses, pero no deja de ser un grupo de pacientes seleccionados.

Por todo ello, a pesar de la continua investigación en este área y los avances en los últimos años, el estándar de tratamiento continúa siendo el doblete de platino para la mayoría de pacientes con resultados muy modestos. Por tanto, la incorporación de nuevas estrategias como la inmunoterapia puede ser fundamental.

La inmunoterapia ha demostrado ser un gran avance en el tratamiento en segunda línea del CPNM, ofreciendo mejoras significativas en supervivencia en comparación con las terapias convencionales^{7, 8}. En concreto, en estos estudios se ha encontrado que los niveles de expresión del PD-L1 se han relacionado con una mayor tasa de respuesta y una mayor eficacia de la inmunoterapia en segunda línea⁹.

En la actualidad, pembrolizumab se considera la mejor opción terapéutica para el tratamiento de primera línea de tumores altamente positivos del ligando de muerte programada 1 (PD-L1), es decir, cuando la expresión sea igual o superior al 50% de las células tumorales. Esta indicación se obtuvo en base a los resultados del estudio pivotal, aleatorizado, fase III KEYNOTE-024, que comparó pembrolizumab con un doblete de platino como tratamiento estándar, en el que se obtuvo una HR: 0.50, ($p < 0.001$) para la supervivencia libre de progresión (SLP) y una HR: 0.60, $p = 0.005$ para la SG¹⁰.

Sin embargo, existen pacientes que a pesar de tener una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ no se benefician de la monoterapia con pembrolizumab y, además, este grupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 solo representa alrededor de un tercio de los pacientes con CPNM avanzado, por lo que esta enfermedad sigue precisando una necesidad médica no cubierta.

Existe evidencia científica de que la quimioterapia podría aumentar la eficacia de la inmunoterapia, no sólo mejorando los efectos antitumorales gracias a que disminuye parte de la inmunosupresión, sino también incrementando la presentación de antígenos antitumorales y favoreciendo una mejor penetración de las células inmunes en el interior del tumor¹¹.

Por tanto, las combinaciones de inmunoterapia con quimioterapia pueden suponer una nueva opción, que mejoren los resultados de la quimioterapia estándar y sean además válidas para un mayor número de pacientes.

En este informe se va a analizar la indicación aprobada de **pembrolizumab, KEYTRUDA®** en combinación con quimioterapia basada en platino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes con CPNM no escamoso metastásico en ausencia de alteraciones genéticas de EGFR o ALK.

2. TÍTULO: Pembrolizumab en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: 10-enero-2019

4. CONTENIDO:

4.1. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO

4.1.1. Nombre genérico

Pembrolizumab

4.1.2. Nombre comercial

KEYTRUDA®

4.1.3. Estructura química

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4/isotipo 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.

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, ha recibido indicación para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones positivas de EGFR o ALK.

4.1.5. Laboratorio

MSD (Merck Sharp and Dohme)

4.1.6. 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

4.1.7. Vía de administración

Pembrolizumab se administra mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

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

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

4.1.9. Presentaciones y precios.

Pembrolizumab está disponible en viales de 100 mg como polvo liofilizado concentrado para solución para infusión. Los viales son de 4 ml y, después de la reconstitución, la solución contiene 25 mg de pembrolizumab por cada ml.

4.2. ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.2.1. 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, actuando como un regulador negativo de la actividad de las células T. Sus ligandos, PD-L1 y PD-L2, son expresados en células presentadoras de antígenos para modular la activación de la respuesta inmune y pueden ser expresados por células tumorales, u otras células en el microambiente tumoral. Al bloquear la interacción de PD-1 con sus ligandos, pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales.

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

Pembrolizumab ha sido aprobado en múltiples tipos tumorales, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer urotelial, linfoma de Hodgkin clásico, Linfoma primario de mediastino de células grandes B, tumores con MSI, cáncer gástrico, cáncer de cérvix, cáncer de endometrio, cáncer de células de Merckel, hepatocarcinoma y cáncer de células renales por las agencias reguladoras FDA y EMA.

Melanoma:

FDA: Pembrolizumab fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) el 4 de septiembre de 2014 para la indicación de melanoma metastásico o irresecable en segunda línea tras el tratamiento con ipilimumab y, en el caso de presentar la mutación BRAF V600, tras el tratamiento con un inhibidor del BRAF. Pembrolizumab fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) el 18 de Diciembre de 2015 para la indicación de melanoma metastático o irresecable.

EMA: Pembrolizumab recibió la aprobación de la EMA (European Medicines Agency) el día 17 de Julio de 2015 para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado (metastático o irresecable) en adultos.

Pembrolizumab en monoterapia ha recibido también la aprobación de la EMA, el día 17 de diciembre de 2018, para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma en estadio III y con afectación de los ganglios linfáticos que hayan sido sometidos a resección completa.

Cabeza y cuello:

FDA: Pembrolizumab está aprobado por la FDA desde el 5 de Agosto de 2016 para la indicación de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) recurrente o metastásico para pacientes que hayan progresado durante o tras el tratamiento con quimioterapia basada en platino.

EMA: Pembrolizumab está aprobado por la EMA desde el 7 de septiembre de 2018 para el tratamiento en monoterapia del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) recurrente o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) igual o superior al 50% y que progresen durante o después de quimioterapia basada en platino.

Carcinoma de pulmón no microcítico:

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.

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 noviembre 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 cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

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.

Carcinoma urotelial:

FDA: Pembrolizumab fue aprobado por la FDA el 18 de mayo de 2017 para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en pacientes que han progresado durante o después del tratamiento con quimioterapia basada en platino o durante los 12 meses siguientes a un tratamiento neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia basada en platino.

También aprobó pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino.

EMA: el 5 de septiembre de 2017 le EMA aprobó pembrolizumab en monoterapia para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino así como en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino.

El 1 de junio de 2018 la ficha técnica de pembrolizumab se modificó siguiendo la recomendación de la EMA de restringir el uso del fármaco de forma que las indicaciones quedarían así: pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino así como en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y cuyos tumores expresen PD- L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 10 .

Linfoma de Hodgkin clásico:

FDA: el 14 de marzo de 2017 la FDA aprobó la indicación de pembrolizumab para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico refractario o en recaída en pacientes adultos y pediátricos después de al menos 3 líneas de tratamiento previas.

EMA: el 5 de mayo de 2017 pembrolizumab fue aprobado para el tratamiento en monoterapia del linfoma de Hodgkin clásico refractario o en recaída en pacientes adultos que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y a brentuximab vedotina (BV), o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV.

Linfoma primario del mediastino de células B grandes:

FDA: el 13 de junio de 2018 pembrolizumab obtuvo la aprobación acelerada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con linfoma primario del mediastino de células B grandes refractario o que han recaído después de 2 o más líneas de tratamiento.

Cánceres con MSI-H:

FDA: el 23 de mayo de 2017 la FDA otorgó la aprobación acelerada a pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos metastásicos o

irrescables que tienen una o dos características genéticas específicas conocidas como deficiencia de reparación de bases (dMMR por sus siglas en inglés) y alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H por sus siglas en inglés). La aprobación abarca a pacientes con tumores sólidos cuyo cáncer ha avanzado a pesar de tratamiento anterior y que no tienen otras opciones de tratamiento o a pacientes con cáncer colorrectal con presencia de MSI-H o dMMR que han progresado tras el tratamiento con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

Esta es la primera vez que la FDA ha aprobado un tratamiento para cáncer basándose únicamente en la presencia de una característica genética de un tumor, en vez del tipo de cáncer del paciente.

Adenocarcinoma gástrico:

FDA: el 22 de septiembre de 2017 la FDA otorgó la aprobación acelerada a pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, localmente avanzado o metastásico, recurrente, cuyos tumores expresen PD-L1 ($CPS \geq 1$) determinado empleando el test aprobado por la FDA (pharmDx PD-L1 IHC 22C3). Los pacientes deben haber progresado a dos o más líneas de tratamiento, incluyendo la quimioterapia con una fluoropirimidina y platino y, si procede, terapia dirigida a HER2/neu.

Cáncer de cérvix:

FDA: el 12 de junio de 2018 la FDA aprobó pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix metastásico o recurrente, con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia, cuyos tumores expresen PD-L1 con un $CPS \geq 1$ determinado por un test aprobado por la FDA.

Cáncer de endometrio:

FDA: El 31 de Julio de 2018, la FDA aprobó pembrolizumab en combinación con lenvatinib para el tratamiento del carcinoma endometrial no MSI-H/dMMR avanzado y/o metastásico tratado previamente.

Cáncer de células renales:

FDA: el 9 de Enero de 2018 pembrolizumab es aprobado por la FDA en combinación con lenvatinib para el tratamiento de del carcinoma renal avanzado y/o metastásico.

Carcinoma de Celulas de Merckel:

FDA: el 19 de diciembre de 2018, la FDA aprobó pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos o pediátricos con carcinoma de células de Merckel recurrente localmente avanzado o metastásico.

Carcinoma hepatocelular:

FDA: el 9 de noviembre de 2018, la FDA aprobó pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular previamente tratado con Sorafenib.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

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

Pruebas de PD-L1 en pacientes con CPNM, con carcinoma urotelial o con CCECC

En los pacientes con CPNM se recomienda la realización de PD-L1 para determinar la expresión tumoral utilizando una prueba validada. En pacientes con CPNM no escamoso cuyos tumores tengan un alto nivel de expresión de PD-L1, debe considerarse el riesgo de reacciones adversas con el tratamiento en combinación con respecto a pembrolizumab en monoterapia, y evaluarse la relación riesgo-beneficio del tratamiento combinado de forma individual (ver las secciones 4.1, 4.4, 4.8 y 5.1 de ficha técnica).

Se debe seleccionar a los pacientes con carcinoma urotelial no tratado previamente o con CCECC para el tratamiento, de acuerdo a la expresión tumoral de PD-L1 confirmada mediante una prueba validada (ver sección 5.1 de ficha técnica).

Posología

La dosis recomendada de pembrolizumab es de 200mg y se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Esta es la posología de acuerdo con la ficha técnica del producto aunque en segunda línea la dosis utilizada es de 2 mg/Kg cada 3 semanas.

Preparación

La preparación debe ser realizada por un profesional sanitario y debe garantizarse la esterilidad de la solución preparada para perfusión. No debe mezclarse con otros medicamentos.

Forma de administración

Pembrolizumab se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Cuando pembrolizumab se administra en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, se debe administrar primero pembrolizumab. Ver también la ficha técnica de pemetrexed y de la quimioterapia basada en platino elegida.

Según figura en la ficha técnica los pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No obstante, en el estudio Keynote-189 que da la indicación a primera línea el tratamiento con pembrolizumab se mantuvo solo durante dos años. Se han observado respuestas atípicas (por ej., un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor). Por tanto, se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables o con mejoría clínica con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

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

4.2.4.2. Distribución

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

4.2.4.3. Metabolismo

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

4.2.4.4. 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%).

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

La evaluación de la eficacia y seguridad de pembrolizumab en el tratamiento de primera línea de CPNM localmente avanzado o metastásico se ha basado en dos estudios que han posicionado pembrolizumab en dos indicaciones:

- Pembrolizumab en monoterapia en CPNM con expresión de PD-L1 ≥50%

Ensayo pivotal fase III KEYNOTE-024¹⁰ que compara una dosis fija de pembrolizumab, de 200 mg cada 3 semanas, con el tratamiento estándar consistente en quimioterapia basada en platino. En el estudio fase I KEYNOTE-001¹², la cohorte F1 incluyó pacientes con CPNM que no habían sido previamente tratados con quimioterapia sistémica. Dados los resultados positivos obtenidos en un grupo de pacientes de esta cohorte en relación con los niveles de expresión de PD-L1, estos datos se presentan también como soporte para esta indicación.

El desarrollo clínico de pembrolizumab en esta indicación de CPNM se ha orientado al estudio de la eficacia y seguridad y también a la identificación y evaluación de los distintos perfiles de pacientes que pueden tener una diferente respuesta al tratamiento. Por ello, el ensayo fase I KEYNOTE-001, específicamente basado en la búsqueda de dosis de pembrolizumab, fue ampliado con el objetivo de incluir la evaluación de los resultados en función de los niveles de expresión de PD-L1 y la utilidad de identificar esta proteína como biomarcador para predecir respuesta y orientar la selección del tratamiento.

De este modo, el estudio KEYNOTE-001 confirmó la posible relación entre los niveles de expresión de PD-L1 y la respuesta al tratamiento. Además, se observó que el grupo de pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia pero cuyos tumores tenían alta expresión de PD-L1 tenían unas elevadas tasas de respuesta. Este hecho, fue uno de los argumentos para poner en marcha el estudio fase III KEYNOTE-024¹⁰ que evaluó si pacientes que expresaban altos niveles de PD-L1 se beneficiaban del tratamiento con pembrolizumab en comparación con el estándar de tratamiento de CPNM en primera línea consistente en quimioterapia basada en platino.

- Pembrolizumab en combinación con quimioterapia en CPNM no escamoso

La evaluación del perfil beneficio/riesgo de 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, está basada en los resultados del ensayo pivotal fase 3 KEYNOTE-189 y en los resultados de las cohortes C y G del estudio KEYNOTE 021.

Previamente a la inmunoterapia, la adición de un tercer agente (con la excepción de bevacizumab) a un doblete de quimioterapia basada en platino mejoraba los resultados de eficacia de una forma muy limitada y aumentaban significativamente su toxicidad.

Estudios preliminares sugerían 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 monoterapia¹³ con un perfil de seguridad que no se solapaba con el de la quimioterapia. En base a este racional, se diseñó el estudio fase I/II KEYNOTE 21 y posteriormente el estudio fase III, KEYNOTE 189 para confirmar los resultados de eficacia y seguridad del fase II.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Estudio fase 1/2 KEYNOTE-021

El estudio KEYNOTE-021 es un estudio multi-cohortes, fase I/II, que investiga la actividad de distintos regímenes de tratamiento en combinación con pembrolizumab en el CPNM metastásico o no resecable. El objetivo de la Parte 1 del estudio era determinar la dosis recomendada para la Parte 2 de pembrolizumab en combinación con quimioterapia (paclitaxel/carboplatino en la Cohorte A; paclitaxel/carboplatino/bevacizumab en la Cohorte B; pemetrexed/carboplatino en la Cohorte C), con inmunoterapia (ipilimumab en la Cohorte D) o con inhibidores tirosina quinasa EGFR (erlotinib en la Cohorte E; gefitinib en la Cohorte F)^{14,15}.

Basado en análisis preliminares, en el CPNM avanzado la combinación pembrolizumab/pemetrexed/carboplatino, en cada uno de los subgrupos de PD-L1 y en ausencia de mutaciones sensibilizantes en EGFR o translocaciones en ALK (Cohorte C) fue una combinación tolerable y resultó ser la combinación con mayor tasa de respuesta objetiva (TRO) entre los 3 regímenes de quimioterapia investigados. Para evaluar en mayor profundidad la eficacia y seguridad de la combinación, el estudio KEYNOTE-021 continuó con un diseño de Fase II (Parte II) para comparar de manera aleatorizada las combinaciones pemetrexed/carboplatino con o sin pembrolizumab (Cohorte G1).

Estudio fase 2, cohorte G

El KEYNOTE-021 en su cohorte G es un estudio fase II abierto, aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de carboplatino/pemetrexed con o sin pembrolizumab¹⁶.

El estudio se desarrolló en centros de Estados Unidos y Taiwán, e incluyó pacientes con un PS de 0 ó 1, que no tuvieran metástasis cerebrales sin tratar, que no presentasen enfermedad intersticial pulmonar o historial de neumonitis que hubiese requerido tratamiento con glucocorticoides intravenosos, que tuviesen al menos una lesión medible y evaluable por el investigador mediante RECIST 1.1, con una esperanza de vida de al menos 3 meses y de quienes se tuviera una biopsia para la determinación de la expresión de PD-L1. Entre los criterios de

exclusión destacaban aquellos pacientes que hubiesen recibido más de 30Gy de radiación en los pulmones en los 6 meses previos al inicio del tratamiento dentro del estudio, el uso de corticosteroides sistémicos u otros tratamientos inmunosupresores o la presencia de enfermedad autoinmune activa que hubiese requerido de tratamiento sistémico en los 2 años previos al inicio del tratamiento dentro del estudio.

Los pacientes se estratificaron según la expresión de PD-L1 (TPS $\geq 1\%$ vs. $<1\%$). Un total de 219 pacientes fueron incluidos en el estudio de los cuales 123 cumplieron los criterios de inclusión y fueron aleatorizados 1:1 a recibir pembrolizumab/carboplatino/pemetrexed durante 4 ciclos seguido de pembrolizumab durante 24 meses y del tratamiento de mantenimiento opcional con pemetrexed hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable, o pemetrexed/carboplatino (PC) seguido del tratamiento de mantenimiento opcional con pemetrexed.

El cruzamiento o “crossover” de los pacientes en el brazo de PC al brazo que recibía pembrolizumab+PC estaba permitido para aquellos pacientes que presentasen una progresión de la enfermedad.

El objetivo primario de este estudio fue la tasa de respuesta (TRO) y el objetivo secundario principal la SLP, ambos evaluados mediante RECIST 1.1 por un comité central independiente y ciego.

Otros objetivos secundarios fueron la SG, la duración de respuesta y la correlación entre los niveles de expresión de PD-L1 y la actividad antitumoral de los tratamientos.

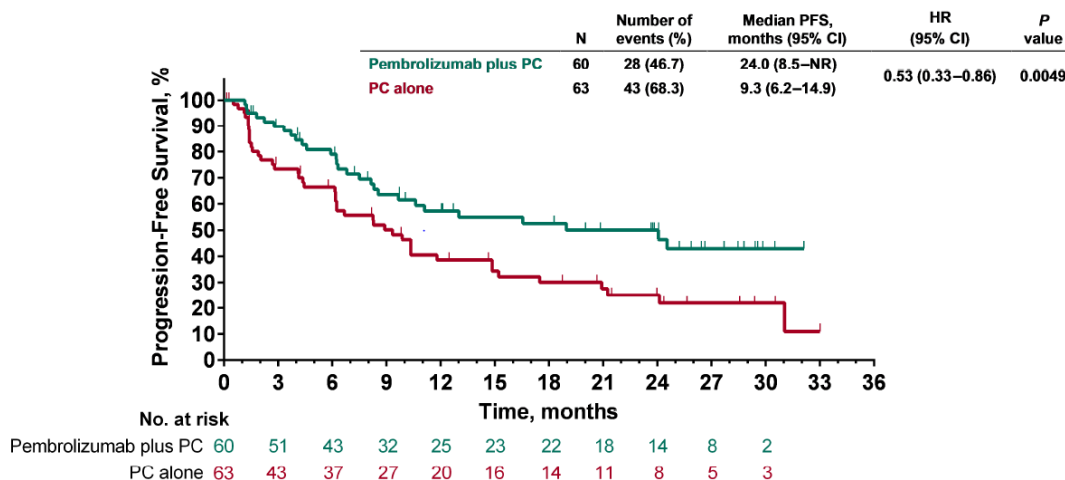
Dentro de los grupos de estratificación se observó que de los 123 pacientes aleatorizados (60 en el brazo de pembrolizumab + PC, y 63 en el brazo de PC) el 64.1% de los pacientes presentaban un nivel de expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, de los cuales, el 34.1% tenían un nivel de expresión de PD-L1 del 1% al 49%, y el 30.1% un nivel de expresión $\geq 50\%$. En un análisis inicial de la cohorte G con una mediana de seguimiento de 10.6 meses se observó una mejora en la respuesta objetiva en los pacientes en el brazo de pembrolizumab más PC en comparación con PC (ORR 55% versus 29%; $P = 0.0016$) así como en la PFS (HR: 0.53; 95% IC, 0.31-0.91; $P = 0.010$). Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado ocurrieron en un 93% de los pacientes en el grupo de pembrolizumab más PC y en un 90% en el grupo de PC, siendo de grado ≥ 3 en un 39% y 26% respectivamente.

Posteriormente, un nuevo análisis de los datos de eficacia y seguridad con fecha de corte de 1 de diciembre de 2017, proporcionó datos con una mediana de duración de seguimiento de 23.9 meses (rango, 0.8 - 35.1 meses)¹⁷.

Comparando los resultados de este análisis a dos años con los del análisis primario, el realizado con una mediana de seguimiento de 10.6 meses, se confirmaron 2 nuevas respuestas, una en cada brazo de tratamiento. La TRO fue del 56.7% en el brazo de pembrolizumab + PC y del 30.2% en el brazo de PC solo. La mediana de SLP fue de 24 meses en el brazo de pembrolizumab + PC y de 9.3

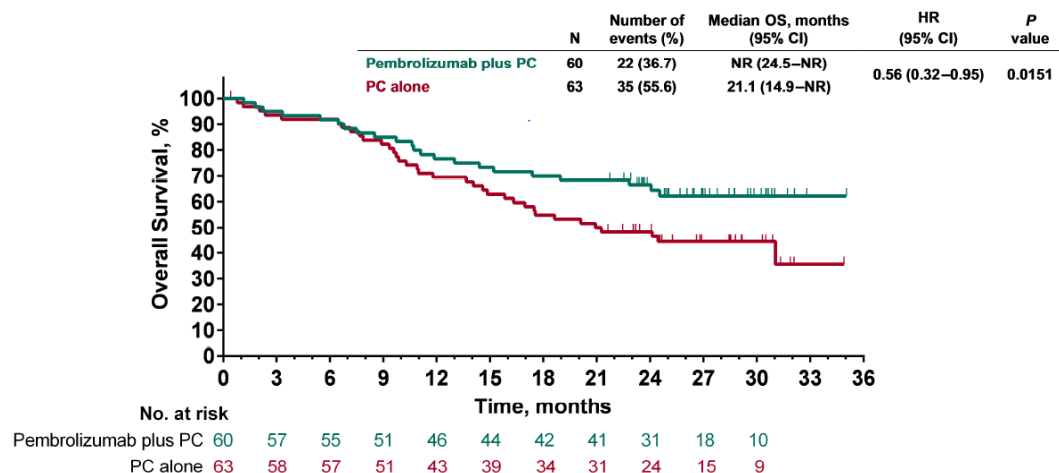
meses en el brazo de PC, HR:0.53 (95% IC, 0.33 - 0.86; P nominal=0.0049) (Figura 1). La HR favoreció al brazo de pembrolizumab + PC pese a que la mediana de SLP en el brazo de PC era superior a los datos históricos¹⁸, lo cual podría estar relacionado con los criterios de inclusión de pacientes que excluyeron algunos pacientes de mal pronóstico, como aquellos con metástasis cerebrales sin tratar.

Figura 1: SLP en el estudio Keynote-021 con una mediana de seguimiento de 23,9 meses



La mediana de SG aún no se había alcanzado en el brazo de pembrolizumab + PC (95% IC, 24.5 – no alcanzado) y fue de 21.1 meses (95% IC, 14.9 – no alcanzado) en el brazo de PC HR:0.56 (95% IC, 0.32 – 0.95; P=0.0151) (Figura 2). La HR mostró un beneficio del brazo de pembrolizumab + PC a pesar de un crossover del 73% y a pesar de que la SG en el brazo de PC era superior a lo registrado en la literatura, como ocurría en el caso de la SLP. Además, a los 2 años un 70% de los pacientes sobrevivía en el brazo experimental frente al 50% del control.

Figura 2: SG en el estudio Keynote-021 con una mediana de seguimiento de 23,9 meses



Con respecto a la seguridad, no hubo cambios en relación al análisis inicial con un seguimiento menor. El 93.2% de los pacientes en el brazo de pembrolizumab + PC y el 91.9% en el brazo de PC experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento, de los cuales, el 40.7% y 27.4%, respectivamente fueron de grado 3-5.

En conclusión, el KEYNOTE-021 G representó el primer ensayo clínico controlado y aleatorizado en demostrar de manera prospectiva el beneficio de la combinación de un anti-PD-1 más quimioterapia en primera línea de pacientes con CPNM avanzado con histología no escamosa.

Diseño del estudio:

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: KEYNOTE-189
Referencia¹⁹.

Resumen del ensayo: Estudio que tiene como objetivo estudiar la eficacia y seguridad de pembrolizumab en combinación con pemetrexed más platino (pudiendo ser este cisplatino o carboplatino) frente a pemetrexed más platino, como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado que no presenten alteraciones genéticas de EGFR o ALK.

Tipo de ensayo clínico: Ensayo fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que compara pembrolizumab en combinación con pemetrexed más platino (pudiendo ser este cisplatino o carboplatino) frente a pemetrexed más platino, en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado que no presenten alteraciones genéticas de EGFR o ALK.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de pembrolizumab más pemetrexed más platino o al de pemetrexed más platino solos, en una proporción 2:1 respectivamente.

Se utilizaron sistemas interactivos de respuesta por voz y de respuesta por web de aleatorización de pacientes.

Los pacientes se estratificaron, antes de la aleatorización, según:

- la expresión de PD-L1 (TPS $\geq 1\%$ vs. $<1\%$).
- el agente de platino utilizado (cisplatino vs. carboplatino).
- el historial tabáquico (no fumadores vs. exfumadores/fumadores).

Nº de pacientes: Entre el 26 de febrero de 2016 y el 6 de marzo de 2017 un total de 616 pacientes en 118 centros cumplieron los criterios de inclusión y fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos brazos del estudio:

- 410 pacientes fueron asignados al grupo de pembrolizumab más quimioterapia, de los cuales, 405 recibieron al menos una dosis de tratamiento.
- 206 pacientes fueron asignados al grupo de placebo más quimioterapia, de los cuales, 202 recibieron al menos una dosis de tratamiento.

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control:

Pembrolizumab fue administrado en una dosis fija de 200 mg en una infusión de 30 minutos cada 3 semanas hasta un máximo de 35 ciclos (en el caso de los pacientes aleatorizados a recibir pembrolizumab más quimioterapia, los 4 primeros ciclos de pembrolizumab se administrarían junto con pemetrexed más platino, y los 31 restantes junto con pemetrexed de mantenimiento).

Las opciones de tratamiento de quimioterapia aceptadas en el ensayo incluyeron 4 ciclos de 3 semanas de duración de las siguientes combinaciones de fármacos:

- Pemetrexed 500mg/m² y carboplatino AUC 5 el primer día de cada ciclo.
- Pemetrexed 500mg/m² y cisplatino 75mg/m² el primer día de cada ciclo.

Ambos regímenes seguidos por la terapia de mantenimiento con pemetrexed 500mg/m² cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Todos los pacientes recibieron también premedicación con ácido fólico, vitamina B12 y glucocorticoides según las guías locales sobre el uso de pemetrexed.

Duración del tratamiento: Se determinó que el tratamiento con pembrolizumab en ambos brazos continuaría hasta un total de 35 ciclos o hasta la progresión radiográfica de la enfermedad, acontecimiento adverso inaceptable o decisión del investigador o del paciente de abandonar el ensayo, y con pemetrexed de mantenimiento hasta la progresión radiográfica de la enfermedad, acontecimiento adverso inaceptable o decisión del investigador o del paciente de abandonar el ensayo. Por protocolo, a los pacientes en el brazo de quimioterapia sola se les permitía un *crossover* a recibir pembrolizumab en monoterapia en caso de una progresión de la enfermedad verificada por una revisión radiológica, central, independiente y ciega.

Si la toxicidad era claramente atribuible a uno de los fármacos, ese fármaco sólo podría discontinuarse.

- Objetivos:**Objetivos primarios:**

Los objetivos primarios del ensayo fueron:

- La supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización de un paciente hasta su muerte por cualquier causa.
 - La 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.
- Ambos objetivos primarios fueron evaluados en base a los criterios RECIST v1.1 y verificados por revisión radiológica central, independiente y ciega.

Objetivos secundarios

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.
- Evaluar la seguridad del tratamiento con pembrolizumab en combinación con pemetrexed más platino mediante la evaluación del:
 - o Número de pacientes que experimentan evento adverso,
 - o Número de pacientes que abandonan el tratamiento debido a eventos adversos.

Objetivos exploratorios:

- Evaluar el efecto de la expresión de PD-L1 en la eficacia del tratamiento
- Resultados reportados por pacientes.

- Variables:**-variable principal**

Supervivencia global (SG)

Supervivencia libre de progresión (SLP)

Ambos objetivos primarios fueron evaluados por revisión radiológica central, independiente y ciega

-variables secundarias

Tasa de respuesta objetiva (TRO)

Duración de la respuesta (DRO)

Seguridad

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:**Criterios de inclusión:**

- Tener un diagnóstico confirmado mediante histología o citología de CPNM no escamoso en estadio IV, sin alteraciones en EGFR o ALK.
- No haber recibido tratamiento sistémico previo para el CPNM metastásico.
- ECOG PS: 0-1.
- Poder proporcionar una muestra para la evaluación del nivel de expresión de PD-L1.

- Enfermedad medible según criterios RECIST 1.1.
- Edad mínima de 18 años.
- Esperanza de vida mínima de tres meses.

Criterios de exclusión:

- Metástasis sintomáticas en el sistema nervioso central.
- Historia clínica de neumonitis no infecciosa que hubiera requerido el uso de glucocorticoides sistémicos.
- Presencia de enfermedad autoinmune activa.
- Pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento sistémico con inmunosupresores.
- Pacientes que hubiesen recibido más de 30Gy de radioterapia en el pulmón en los 6 meses previos a la primera dosis dentro del estudio.

- Análisis estadístico

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, y 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 y SLP. Para la SG, los datos de los pacientes que seguían vivos o cuyo seguimiento se había perdido fueron censurados en el último momento que se tuvo conocimiento de que estuviesen vivos, pero los datos de aquellos pacientes que hicieron *crossover* del brazo de quimioterapia al de quimioterapia más pembrolizumab no fueron censurados en el momento del *crossover*.

Para la SLP, los datos de los pacientes que seguían vivos y que no presentaban progresión de la enfermedad o cuyo seguimiento se había perdido fueron censurados en el momento de la última evaluación por imagen.

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. La estratificación para el análisis de los modelos log-rank y Cox se realizó siguiendo los mismos factores de estratificación que fueron empleados en el proceso de aleatorización.

Las diferencias en la TRO entre los dos grupos de tratamiento se comprobaron aplicando el método de Miettinen y Nurminen estratificado. Para la estratificación se emplearon los mismos factores de estratificación que fueron empleados en el proceso de aleatorización.

El análisis estadístico completo incluyó dos análisis intermedios durante el estudio y un análisis final. El estudio tendría una potencia del 90% para demostrar una hazard ratio de 0.70 para la progresión de la enfermedad o muerte, con un alfa de 0.0095 basado en 468 eventos (test unilateral) y una hazard ratio de 0.70 para muerte, con un alfa de 0.0155 basado en 416 muertes (test unilateral), para la comparación entre el grupo de la combinación con pembrolizumab y el grupo de la combinación con placebo. Se planeó incluir a 570 pacientes. El primer análisis interino estaba previsto cuando todos los pacientes estuvieran incluidos en el estudio y aproximadamente 370 eventos de progresión o muerte hubieran ocurrido.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

Una de las principales fortalezas del KEYNOTE-189 es que se trata de 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, pemetrexed más platino, representa posiblemente el principal doblete empleado para el tratamiento del CPNM avanzado. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de pembrolizumab más pemetrexed más platino o al de pemetrexed más platino solos, en una proporción 2:1 respectivamente. Los pacientes fueron estratificados por los siguientes factores antes de la aleatorización: expresión de PD-L1 (TPS $\geq 1\%$ frente a $<1\%$), agente de platino elegido (carboplatino frente a cisplatino) e historial tabáquico (no fumadores frente a fumadores o exfumadores), factores que se consideran apropiados dentro del CPNM avanzado. El análisis de las variables de eficacia se realizó por intención de tratar, incluyendo todos los pacientes asignados a cada uno de los grupos. El análisis de seguridad se realizó aplicando un concepto un poco 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 "*crossover*", lo cual daba la oportunidad a todos los pacientes de recibir el tratamiento de inmunoterapia. Finalmente, cabe destacar el elevado porcentaje de pacientes con metástasis cerebrales incluidos en ambos brazos.

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 sesgos²⁰.

La magnitud del beneficio clínico en términos de SG, SLP y TRO en favor de la combinación de pembrolizumab con pemetrexed más platino de manera global y en todos los subgrupos es muy alto y consistente con el resto de datos de pembrolizumab en todo su desarrollo clínico en el CPNM avanzado.

Las curvas de SG y SLP representadas por el método de Kaplan-Meier muestran un beneficio desde el principio del tratamiento con la combinación de quimioterapia más pembrolizumab frente al brazo control, con una separación de las curvas temprana, de manera global y en todos los subgrupos de pacientes estratificados por nivel de expresión de PD-L1.

En el estudio KEYNOTE-189 se vio que no había un aumento de la toxicidad asociada al tratamiento con pemetrexed más platino con la adición de pembrolizumab, con la excepción de la toxicidad renal, la cual era manejable.

En general, no existen desequilibrios significativos en las características basales de la población entre los dos brazos de tratamiento, con dos excepciones a destacar dentro de las limitaciones del estudio: una mayor proporción de hombres que de mujeres en el brazo de pembrolizumab y un mayor porcentaje de uso de carboplatino que de cisplatino, debido a una

mayor tendencia de uso de carboplatino sobre cisplatino en los Estados Unidos, al contrario que en España donde el uso de cisplatino es mayor que el de carboplatino. Aunque en el primer análisis interino la madurez de los datos para la SG fue del 57%, y esto se podría ver como una debilidad de los resultados, el comité de evaluación independiente determinó que los criterios de superioridad del ensayo se habían cumplido. Será interesante confirmar la consistencia de los resultados en el siguiente análisis cuando se cumpla el número de sucesos necesario, e, incluso, ver el impacto del beneficio en supervivencia que se espera que se obtenga en la supervivencia a largo plazo.

En el momento del diseño del estudio el tratamiento estándar para esta población era el doblete de quimioterapia, sin embargo durante el desarrollo del mismo, se aprobó la utilización de pembrolizumab en monoterapia para los pacientes con PD-L1 $\geq$ 50%. En este subgrupo de pacientes, no existe una comparación directa entre el tratamiento de pembrolizumab en monoterapia o el tratamiento combinado de pembrolizumab y doblete de quimioterapia por lo que las decisiones de tratamiento en este subgrupo de pacientes se deberán tomar de forma individual valorando el riesgo/beneficio de cada tratamiento en cada paciente.

Resultados del estudio:

Las características basales y de la enfermedad estuvieron bien balanceadas en general, con la excepción del porcentaje de hombres en el brazo de la combinación con pembrolizumab que era mayor que en el de grupo con placebo (62.0% vs. 52.9%, P=0.04). El estudio incluyó un 63.4% de pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq$ 1%, un 72.2% de pacientes que recibieron carboplatino como platino de elección, y un 88.1% de fumadores o exfumadores.

Tabla 2: Resumen de las características basales de los pacientes del estudio

Characteristic	Pembrolizumab Combination (N = 410)	Placebo Combination (N = 206)
Age		
Median (range) — yr	65.0 (34.0–84.0)	63.5 (34.0–84.0)
<65 yr — no. (%)	197 (48.0)	115 (55.8)
Male sex — no. (%)†	254 (62.0)	109 (52.9)
Region of enrollment — no. (%)		
Europe	243 (59.3)	131 (63.6)
North America	111 (27.1)	46 (22.3)
East Asia	4 (1.0)	6 (2.9)
Other region	52 (12.7)	23 (11.2)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	186 (45.4)	80 (38.8)
1	221 (53.9)	125 (60.7)
2	1 (0.2)	0
Smoking status — no. (%)		
Current or former	362 (88.3)	181 (87.9)
Never	48 (11.7)	25 (12.1)
Histologic features — no. (%)		
Adenocarcinoma	394 (96.1)	198 (96.1)
NSCLC not otherwise specified	10 (2.4)	4 (1.9)
Other§	6 (1.5)	4 (1.9)
Brain metastases — no. (%)	73 (17.8)	35 (17.0)
PD-L1 tumor proportion score — no. (%)¶		
<1%	127 (31.0)	63 (30.6)
≥1%	260 (63.4)	128 (62.1)
1–49%	128 (31.2)	58 (28.2)
≥50%	132 (32.2)	70 (34.0)
Could not be evaluated	23 (5.6)	15 (7.3)
Previous therapy for nonmetastatic disease		
Thoracic radiotherapy	28 (6.8)	20 (9.7)
Neoadjuvant therapy	5 (1.2)	6 (2.9)
Adjuvant therapy	25 (6.1)	14 (6.8)

En el momento del análisis de datos la mediana de seguimiento era de 10.5 meses (rango, 0.2 y 20.4), con una duración media de tratamiento de 7.4 meses (+/- 4.7 meses de desviación estándar) para el brazo de la combinación con pembrolizumab, y de 5.4 meses (+/- 4.3 meses de desviación estándar) para el brazo de la combinación con placebo. Las 4 dosis planeadas de cisplatino o carboplatino fueron administradas al 82.5% de los pacientes en el brazo de la combinación con pembrolizumab frente al 74.3% de los pacientes en el brazo de la combinación con placebo. El 76.5% y el 66.8% de los pacientes respectivamente recibieron 5 o más dosis de pemetrexed.

En la población ITT del estudio, el 30.5% de los pacientes en el brazo de la combinación con pembrolizumab y el 46.6% de los pacientes en el brazo de la combinación con placebo, habían recibido al menos una línea de tratamiento posterior, dentro o fuera del ensayo. En el brazo de la combinación con placebo, 67 de 206 pacientes (32.5%) pasaron a recibir pembrolizumab en monoterapia tras la progresión de la enfermedad dentro del estudio. 18 pacientes más (8.7%) recibieron inmunoterapia fuera del ensayo, lo que supuso una tasa de cruzamiento efectiva del 41.3% en la población ITT, y del 50.0% si se excluían aquellos pacientes aún en tratamiento. La tasa de cruzamiento efectiva fue similar en la población ITT en todos los subgrupos por nivel de expresión de PD-L1.

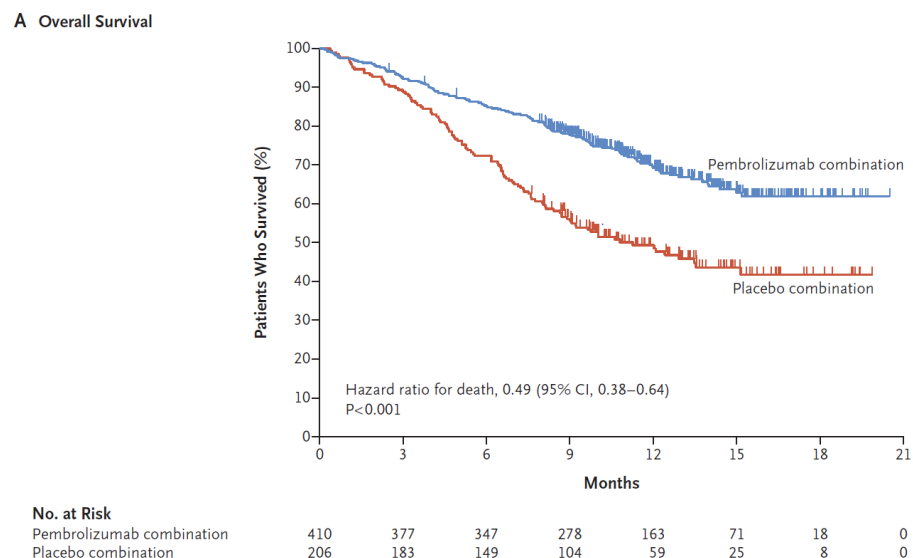
Cierre de base de datos: 8 de noviembre de 2017.

Mediana de seguimiento de 10.5 meses (rango, 0.2 y 20.4)

Supervivencia global (SG):

En la población ITT, el porcentaje de pacientes vivos a los 12 meses de tratamiento fue del 69.2% (95% IC, 64.1 – 73.8) en el brazo de la combinación con pembrolizumab, y del 49.4% (95% IC, 42.1 – 56.2) en el brazo de la combinación con placebo. La mediana de SG en el brazo de la combinación con pembrolizumab no se había alcanzado en el momento del análisis, y fue de 11.3 meses (95% IC, 8.7 – 15.1) en el brazo de la combinación con placebo, con una HR de 0.49 (95% IC, 0.38 – 0.64, $P < 0.001$) (Figura 3).

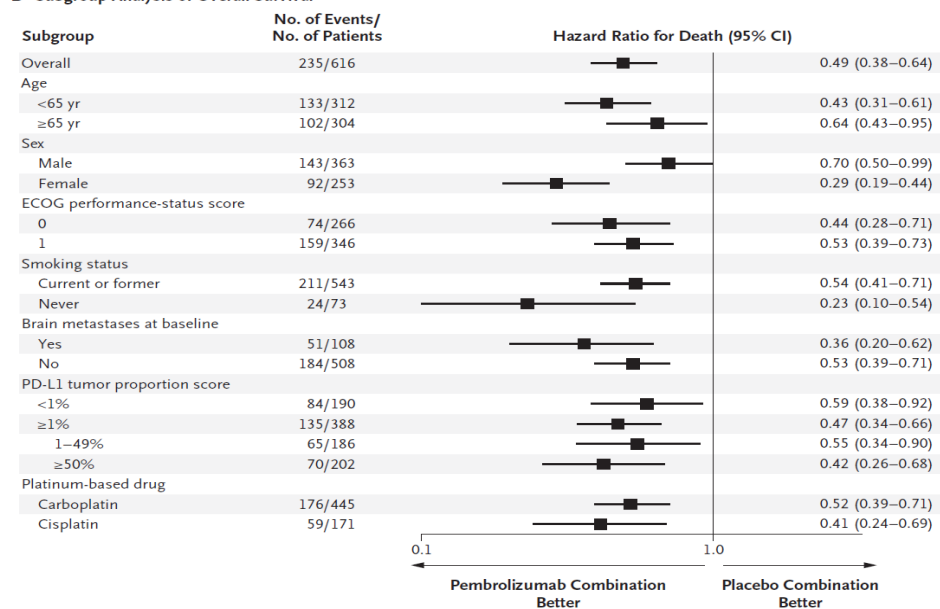
Figura 3: Supervivencia global del Estudio Keynote-189



El beneficio de la combinación con pembrolizumab en la SG se observó en todos los subgrupos analizados (Figura 4), incluyendo los distintos subgrupos de expresión de PD-L1 (Figura 5):

Figura 4: Resultados de SG en los subgrupos analizados en el Keynote-189

B Subgroup Analysis of Overall Survival



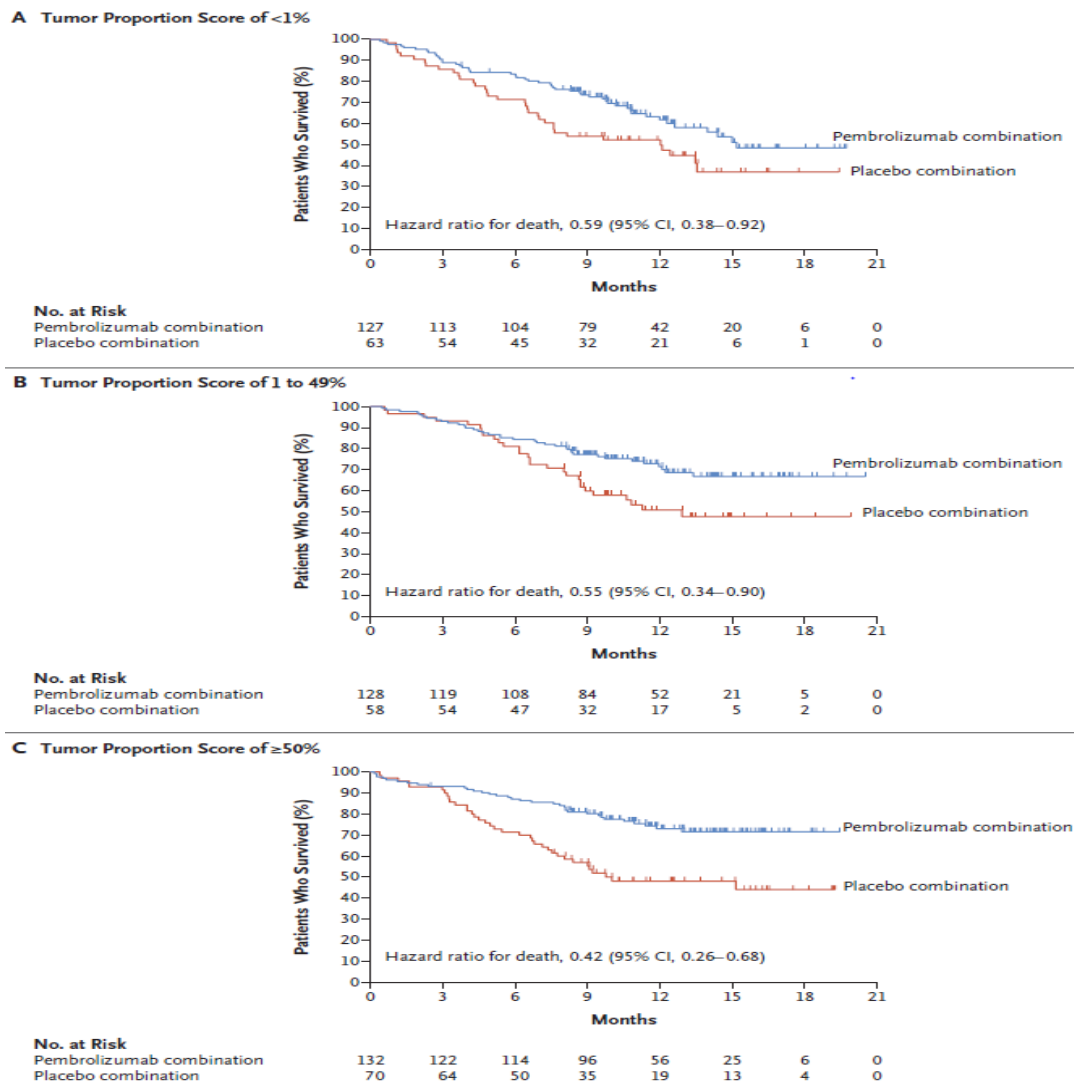
En las gráficas correspondientes de la figura 5, se puede observar una tasa de SG a 12 meses de:

TPS <1%: 61.7% frente a 52.2% (HR = 0.59; 95% IC, 0.38 – 0.92).

TPS 1 – 49%: 71.5% frente a 50.9% (HR = 0.55; 95% IC, 0.34 – 0.90).

TPS ≥50%: 73.0% frente a 48.1% (HR = 0.42; 95% IC, 0.26 – 0.68).

Figura 5: SG en los tres subgrupos de acuerdo al nivel de expresión de PD-L1



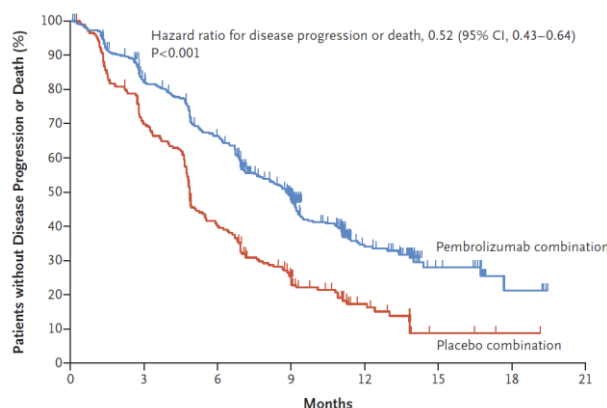
Supervivencia libre de progresión (SLP)

Con 410 eventos de progresión de la enfermedad o muerte, la mediana de SLP fue de 8.8 meses (95% IC, 7.6 – 9.2) en el brazo de la combinación con pembrolizumab frente a 4.9 meses (95% IC, 4.7 – 5.5) en el grupo de la combinación de placebo, con una HR de 0.52 (95% IC, 0.43 – 0.64; $P < 0.001$) (Figura 6).

A los 12 meses, el 34.1% (95% IC, 28.2 – 39.5) de los pacientes en el brazo de la combinación con pembrolizumab, y el 17.3% (95% IC, 12.0 – 23.5) de los pacientes en el brazo de la combinación con placebo, permanecían vivos y sin progresión de la enfermedad.

Figura 6: Supervivencia Libre de Progresión del estudio Keynote-189

A Progression-free Survival



No. at Risk
Pembrolizumab combination
Placebo combination

410	322	256	149	60	17	5	0
206	141	80	40	16	3	1	0

Análisis de subgrupos para la Supervivencia libre de progresión (SLP) en todos los pacientes:

La HR para la SLP fue <1.00 en todos los subgrupos analizados, incluyendo los distintos subgrupos de PD-L1. (Figura 7 y Figura 8).

Figura 7: Resultados de SLP en los subgrupos analizados en el Keynote-189

B Subgroup Analysis of Progression-free Survival

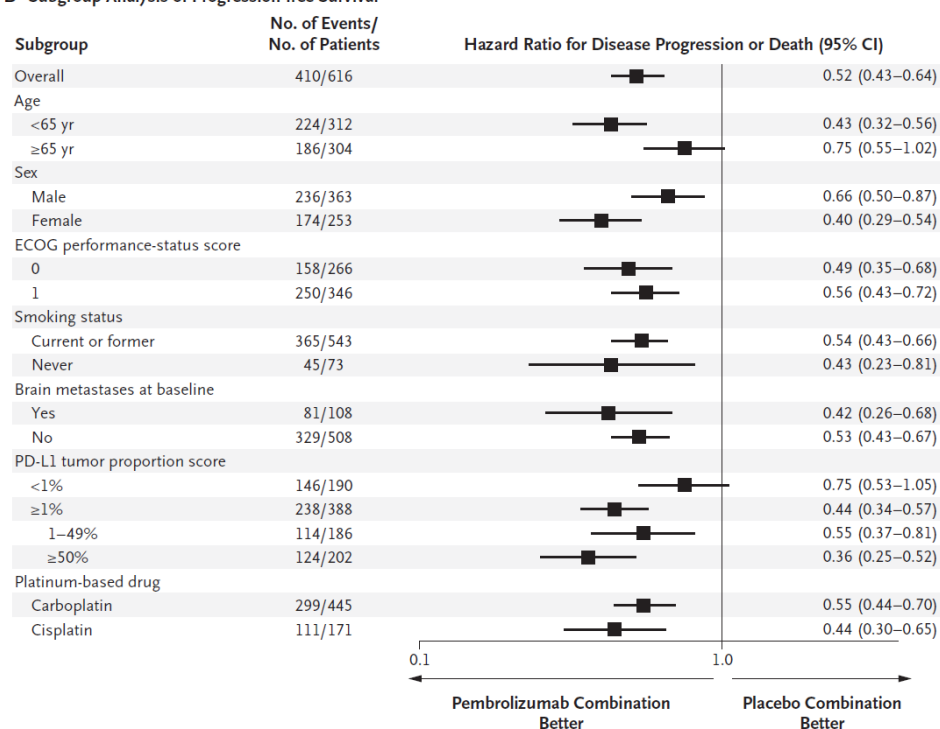
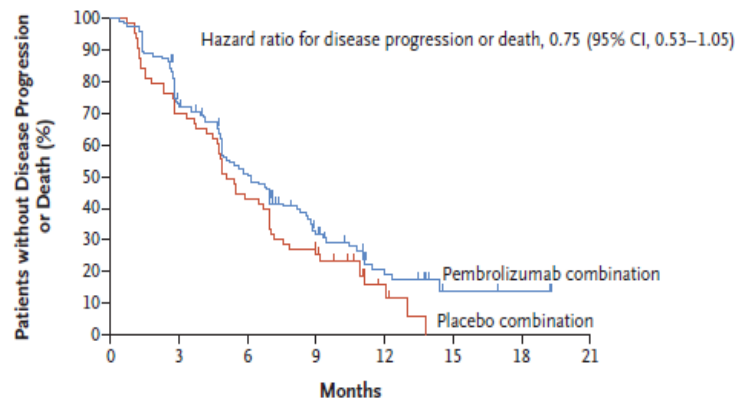


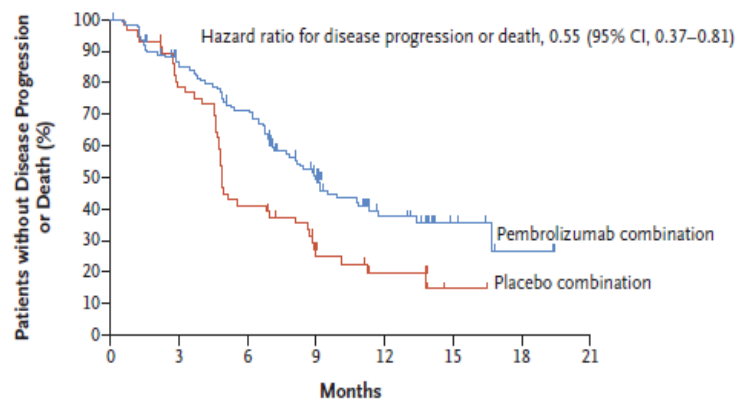
Figura 8: SLP en los tres subgrupos de acuerdo al nivel de expresión de PD-L1

A Tumor Proportion Score of <1%



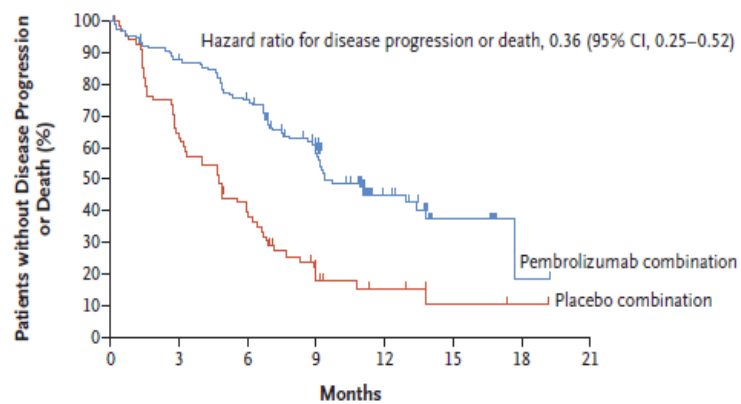
No. at Risk								
Pembrolizumab combination	127	88	60	31	12	3	2	0
Placebo combination	63	44	27	16	4	0	0	0

B Tumor Proportion Score of 1 to 49%



No. at Risk								
Pembrolizumab combination	128	101	84	47	21	6	2	0
Placebo combination	58	44	23	11	6	1	0	0

C Tumor Proportion Score of ≥50%



No. at Risk								
Pembrolizumab combination	132	112	95	60	23	7	1	0
Placebo combination	70	43	26	11	5	2	1	0

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 47.6% (95% IC, 42.6 – 52.5) en el brazo de la combinación con pembrolizumab y de 18.9% (95% IC, 13.8 – 25.0) en el brazo de la combinación con placebo (P<0.001). La mediana de tiempo de respuesta fue de 11.2 meses (rango, 1.1+ - 18.0+) y de 7.8 meses (rango, 2.1+ - 16.4+) en los brazos de la combinación con pembrolizumab y con placebo respectivamente (los signos *más* en los rangos indican que no había progresión de la enfermedad en el momento de la última evaluación de la enfermedad).

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio:				
Variable	Combinación con Pembrolizumab (410 pacientes)	Combinación con Placebo (206 pacientes)	P value (log-rank test)	HR
Variable principal Supervivencia global Mediana en meses (95% IC) Supervivencia global (% a los 12 meses)	Mediana no alcanzada (NE - NE) 69.2 %	11.3 (8.7 - 15.1) 49.4%	<0.001	0.49 (0.38 – 0.64)
Variable principal Supervivencia Libre de Progresión Mediana en meses (95% IC) Supervivencia LP (% a los 12 meses)	8.8 (7.6 – 9.2) 34.1%	4.9 (4.7 – 5.5) 17.3%	<0.001	0.52 (0.43 – 0.64)
Variable Secundaria Tasa de respuesta objetiva (TRO) (95% IC)	47.6% (42.6 – 52.5)	18.9% (13.8 – 25.0)	<0.001	
Variable Secundaria Número de pacientes Duración de la respuesta DOR (meses)	195 11.2 (1.1+ - 18.0+)	39 7.8 (2.1+ - 16.4+)		

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

Se trata de un ensayo fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntrico e internacional en el que se han seguido los procedimientos habitualmente exigidos para asegurar la validez necesaria en cuanto a la selección de los pacientes, la aleatorización y la evaluación de los resultados.

Se han seleccionado pacientes con CPNM avanzado del tipo histológico no escamoso, con características clínica balanceadas entre ambos grupos y se han seguido sistemas interactivos de aleatorización de pacientes IVRS/IXRS para la aleatorización centralizada. Se ha realizado una estratificación por la expresión de PD-L1 (TPS $\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), el agente de platino utilizado (cisplatino vs. carboplatino) y el historial tabáquico (no fumadores vs. exfumadores/fumadores).

Para la evaluación de resultados, tanto del objetivo primario, SLP, como de la respuesta, todos los datos han sido obtenidos y evaluados por equipos que desconocían los brazos asignados de tratamiento para mantener la mayor integridad posible sobre los datos. Un comité radiológico independiente ha evaluado y confirmado los resultados en SLP y TRO.

El análisis estadístico de las variables de eficacia se realizó por intención de tratar, incluyendo todos los pacientes asignados a cada uno de los grupos. El análisis de seguridad se realizó sobre todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis del medicamento correcto según aleatorización.

Por todo ello, se puede concluir que los datos obtenidos son válidos al proceder de un estudio con un diseño y ejecución adecuados.

La utilidad práctica estudio KEYNOTE-189 es muy relevante, ya que los resultados muestran cómo la adición de pembrolizumab a la quimioterapia que puede considerarse estándar en el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado sin presencia de mutaciones de EGFR o ALK, muestra un beneficio significativo en SG, SLP y TRO. Además, este beneficio se obtiene en todos los subgrupos de pacientes con independencia de la expresión de PD-L1 (alta, baja o ausente). Anteriormente se había definido tras el estudio KEYNOTE-024, que los pacientes con alta expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$) podían beneficiarse de pembrolizumab en monoterapia sobre la quimioterapia estándar pero este nuevo estudio puede ofrecer mayor eficacia en algunos de esos pacientes cuando pembrolizumab se combina con la quimioterapia. De forma recíproca, en los casos con expresión baja o nula de PD-L1, el presente estudio KEYNOTE-189 muestra un beneficio claramente superior al tratamiento considerado estándar que era la quimioterapia en este subtipo histológico.

Por tanto, este estudio puede significar un cambio en la primera línea de tratamiento CPNM avanzado no escamoso para los pacientes candidatos a recibir una quimioterapia basada en platino y pemetrexed. En ellos, la adición de pembrolizumab a la quimioterapia puede ser el nuevo estándar de tratamiento.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Hasta el momento, dado lo reciente de los resultados del KEYNOTE-189 no hay revisiones sistemáticas que hayan podido analizar la repercusión clínica de este estudio.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Como se ha comentado previamente, las agencias reguladoras han dado la aprobación de pembrolizumab en esta indicación de combinación con

quimioterapia basada en platino y pemetrexed como consecuencia de los resultados de los estudios KEYNOTE-021G y KEYNOTE-189.

- **FDA:** 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 CPNM no escamoso metastásico en primera línea sin alteraciones genéticas en EGFR o ALK como consecuencia de los resultados del estudio KEYNOTE-021G.

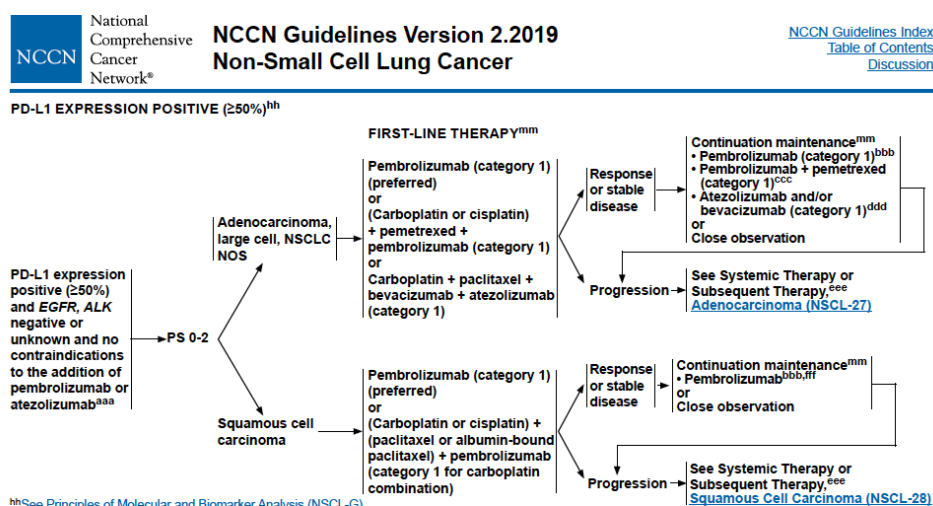
El 20 de agosto de 2018, la FDA aprueba pembrolizumab en combinación con pemetrexed y platino como tratamiento en primera línea del CPNM no escamoso metastásico, sin aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK tras los resultados del estudio KEYNOTE-189.

- **EMA:** 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.

Entre las principales guías de práctica clínica, las guías de la NCCN, ESMO y SEOM han incorporado esta indicación.

Las guías NCCN en su última versión (Version 2.2019 — November 21, 2018) recomiendan la combinación de pembrolizumab y quimioterapia basada en platino y pemetrexed tanto en CPNM no escamoso avanzado con expresión alta de PD-L1 ($\geq 50\%$) como para los que no tienen expresión o es baja con nivel de evidencia máximo (nivel 1)²¹.

Figura 9: Recomendación de la guía NCCN como tratamiento de primera línea



Las guías europeas de oncología médica (ESMO), publicadas en octubre de 2018²², consideran como tratamiento estándar de primera línea la combinación de pembrolizumab con platino/pemetrexed en todos los pacientes con CPNM no

escamoso con un nivel de recomendación IA y una puntuación de beneficio clínico de 4 (MCBS SCORE: 4). Es importante destacar que en esta valoración hecha por ESMO no se ha considerado la calidad de vida en los pacientes con pembrolizumab en combinación vs. terapia estándar a la hora de puntuar el beneficio clínico con un punto adicional a los 4 obtenidos. El análisis de la calidad de vida del Keynote-189 muestra que la proporción de pacientes que obtienen una mejoría del estado global de salud es numéricamente superior con pembrolizumab + pemetrexed-platino a la semana 21 vs. tratamiento con pemetrexed-platino (30,1% vs 22,5% respectivamente)²³. Estos datos, que complementan la superior eficacia observada en el KEYNOTE-189, habrían servido para obtener un beneficio clínico de 5 (MCBS SCORE: 5) si se hubiesen considerado en la puntuación.

Figura 10: Recomendación de la guía ESMO como tratamiento de primera línea

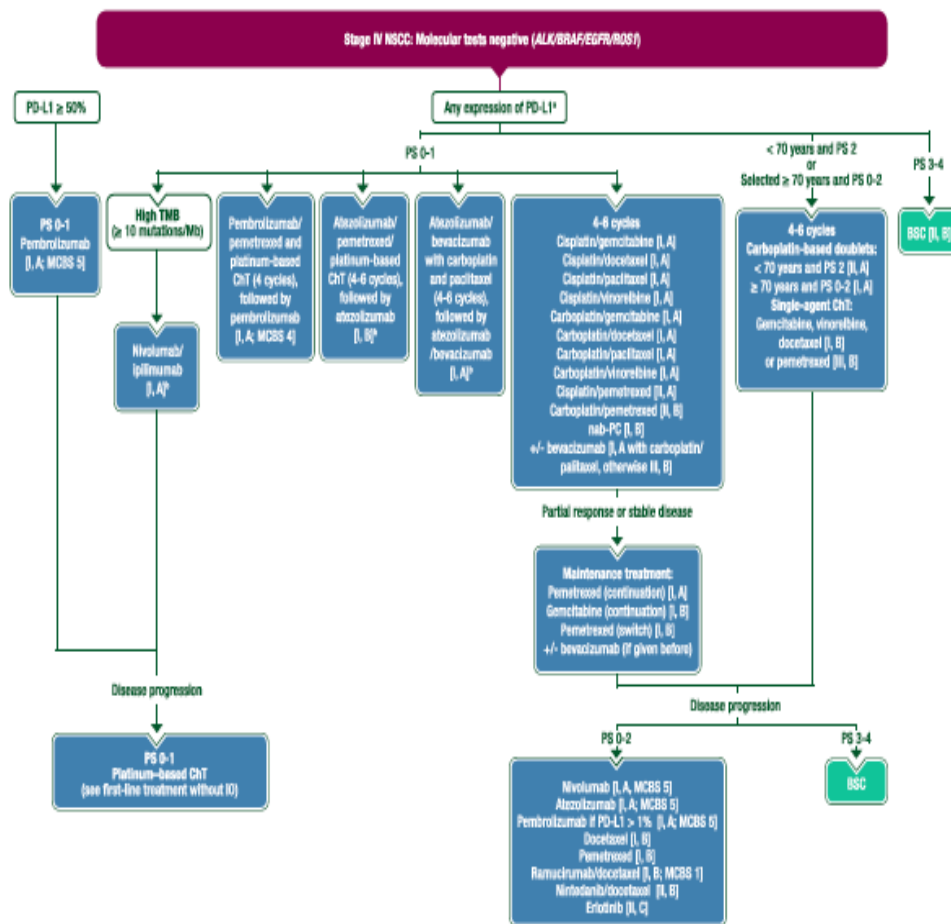
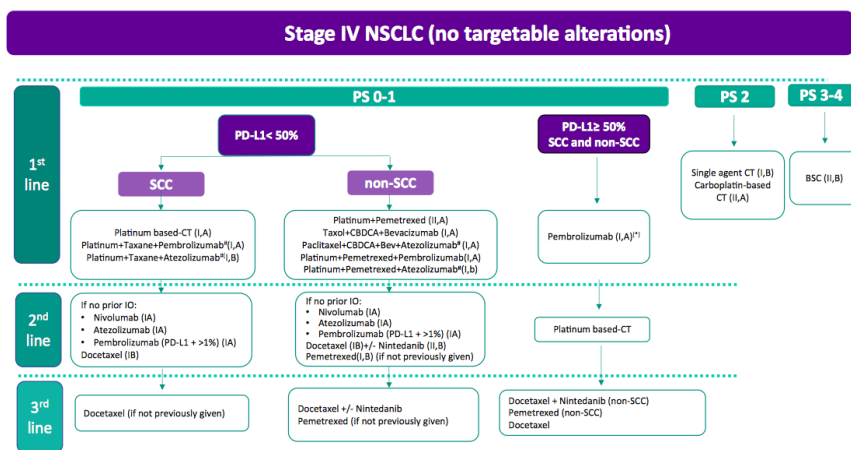


Figura 11: Recomendación de la guía SEOM como tratamiento de primera línea

En octubre de 2018, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ha publicado una actualización de las guías clínicas de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en la que incluye la combinación de pembrolizumab y quimioterapia como opción especialmente relevante para pacientes con CPNM no

escamoso avanzado con expresión de PD-L1 < 50% con un nivel de evidencia máxima ²⁴. Además, resalta que esta combinación de quimioterapia e inmunoterapia es la única aprobada por la EMA hasta el momento.



4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

En pacientes con CPNM avanzado que no presentan mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK y mantienen un buen estado funcional (ECOG 0-1), el tratamiento estándar establecido consiste en un doblete de platino, cisplatino o carboplatino, combinado con uno de los agentes quimioterápicos de tercera generación gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o pemetrexed. Sin embargo, estos esquemas han demostrado tener una eficacia similar en cuanto a tasas de respuesta y supervivencia global, con medianas inferiores al año de vida y la decisión de un esquema u otro ha estado basada en las condiciones del paciente y en el perfil de seguridad del tratamiento.

En los últimos años, los estudios positivos con pemetrexed y bevacizumab evidenciaron la necesidad de realizar una selección por subtipo histológico de CPNM a la hora de elegir la opción de tratamiento. Pemetrexed alcanzó una mayor eficacia en las variantes de carcinoma no escamoso, con una mediana de supervivencia en el adenocarcinoma de 12,6 meses superior a los 10,9 meses en el brazo control de gemcitabina (HR=0,84 [IC 95% 0,71; 0,99]; p=0.033)²⁵. Por el contrario, con pemetrexed no se observó eficacia en la variante de carcinoma escamoso. Posteriormente, un estudio confirmó el beneficio de continuar con pemetrexed como terapia de mantenimiento, después de los cuatro ciclos de combinación de este con platino, pero esta opción puede ser empleada en solo un 50% de los pacientes que alcanzan un beneficio tras la quimioterapia de inducción y no tienen efectos secundarios importantes que impidan continuar con la quimioterapia²⁶. Por ello, pemetrexed se ha posicionado como la opción de combinación con platino más empleada en la variante no escamosa, especialmente en el subtipo más frecuente, el adenocarcinoma. Por otra parte, la asociación de bevacizumab a un esquema con carboplatino y taxol demostró también en el estudio E4599 un beneficio significativo en supervivencia global 12,3 meses frente a 10,3 meses en el brazo control (HR=0,79 [IC 95% 0,67; 0,92], p=0,003), supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta en CPNM

avanzado con histología no escamosa²⁷. En el tipo de adenocarcinoma, este beneficio se ampliaba hasta los 14 meses de mediana de supervivencia. Sin embargo, otro estudio con la combinación de cisplatino y gemcitabina, estudio AVAIL, alcanzó un beneficio al añadir bevacizumab en términos de supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta pero no en supervivencia global²⁸. Si a esto, se añade el perfil de efectos secundarios que como agente antiangiogénico tiene bevacizumab, el empleo de bevacizumab con quimioterapia ha quedado más restringido a un menor número de pacientes. También por este motivo, muchos ensayos de primera línea no consideran el empleo de bevacizumab en el brazo control de quimioterapia, como ha ocurrido en el presente estudio KEYNOTE-189 o también ocurrió en el KEYNOTE-024.

En 2017 pembrolizumab fue autorizado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM avanzado con tumor con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$. Como se ha señalado previamente, el estudio KEYNOTE-024 demostró un beneficio clínicamente significativo en la SG cuando se administra pembrolizumab en comparación con quimioterapia de primera línea con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 50% y de una reducción el riesgo de muerte de un 40% respecto el estándar de tratamiento quimioterápico y una mediana de SG de 30 meses en pacientes PDL1 $\geq 50\%$. Por ello, en la actualidad, se ha convertido en la terapia de referencia de pacientes con CPNM avanzado con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ como así lo corroboran las guías clínicas.

Actualmente, muchos ensayos están explorando como tratamiento de primera línea metastásico diferentes combinaciones de inmunoterapia con quimioterapia o de dos agentes inmunoterápicos como los anti-PD1 o anti-PD-L1 con los anti-CTLA4. Algunos de estos estudios han sido finalizados y sus resultados están siendo analizados por las agencias reguladoras con algunas autorizaciones.

Como se ha señalado previamente, el estudio KEYNOTE-021, ensayo fase II aleatorizado, ha demostrado un beneficio significativo en su cohorte G, al añadir pembrolizumab a una combinación de quimioterapia de carboplatino y pemetrexed con una tasa de respuesta del 55% comparado con el 29% de la quimioterapia sola ($p=0,0016$) y una mediana de supervivencia libre de progresión de 13 frente a 8.9 meses (HR, 0.53; 95% CI, 0.31-0.91; $p = 0,010$). Por ello, la FDA autorizó de forma acelerada su indicación en espera de los resultados del estudio fase III que se había puesto en marcha, KEYNOTE-189, objeto de esta revisión, (NCT02578680).

La combinación de atezolizumab con bevacizumab/paclitaxel/carboplatino (IMpower-150), con un objetivo primario de SG y tras una mediana de seguimiento de 20 meses, produce una reducción del 22% en el riesgo de muerte (HR: 0,78 (IC95% 0,64-0,96)) en pacientes con histología no escamosa²⁹, por lo que la FDA acaba de conceder su aprobación mientras que está en revisión por la EMA. En la misma línea, la combinación de atezolizumab con pemetrexed/platino (IMpower-132), misma combinación que la empleada con pembrolizumab en el estudio KEYNOTE 189, muestra, de acuerdo a los últimos datos presentados en el WCLC 2018, una reducción del riesgo de muerte del 19% aunque actualmente no ha alcanzado la significación con el seguimiento actual (HR: 0,81 IC95%: 0,64-1,03)³⁰.

Por otro lado, la combinación de nivolumab con ipilimumab (Checkmate-227) como tratamiento de primera línea del CPNM en histología escamosa y no-escamosa, en sus resultados de SG (objetivo secundario) presentados recientemente en pacientes con alta carga mutacional (Tumor Mutation Burden), no ha demostrado significación estadística (HR: 0,79 (IC: 0,56-1,10)] y no muestra diferencias en el beneficio entre los brazos de tratamiento hasta los 7 meses³¹.

Por tanto, las principales diferencias y ventajas que ofrece pembrolizumab cuando se combina con quimioterapia frente a los tratamientos de quimioterapia que constituían hasta el momento el estándar de tratamiento como opción de primera línea podrían resumirse en los siguientes puntos:

- **Pembrolizumab aporta un beneficio muy significativo cuando se combina con quimioterapia sobre la supervivencia que aporta la quimioterapia.**
- **Pembrolizumab cuando se combina con el esquema convencional de quimioterapia tiene un perfil de seguridad asumible y no claramente superior al observado por la quimioterapia sola.**
- **Pembrolizumab aporta un beneficio en la calidad de vida de los pacientes con respecto al tratamiento con quimioterapia tanto en términos de control de los síntomas asociados a la enfermedad como en relación a los efectos secundarios del tratamiento antitumoral.**
- **Debido a que la expresión de PD-L1 puede definir diferentes opciones de tratamiento en la primera línea de enfermedad metastásica, la combinación de pembrolizumab y quimioterapia supone una nueva alternativa superior a la quimioterapia para los pacientes con CPNM no escamoso con expresión de PD-L1 negativa o inferior al 50%. En casos de la expresión de PD-L1 igual o mayor al 50% existen dos opciones, utilizar pembrolizumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia.**

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. ESCALA ESMO de valoración de beneficio clínico

De acuerdo a la versión 1.1 de la escala ESMO de magnitud de beneficio clínico (ESMO-MCBS)^{32, 33} el tratamiento con pembrolizumab y quimioterapia se clasifica, con un score de 4, de acuerdo con la valoración 2a de la escala para pacientes con enfermedad cuyo tratamiento no es curativo.

Según esta valoración, el objetivo primario de supervivencia global se supera de forma significativa al obtener una HR de 0.49 (95% IC, 0.38 – 0.64, P<0.001), ya que los requerimientos de la valoración señalan los límites en una HR de 0,65 o 0,70 dependiendo de que la supervivencia del brazo control sea inferior a superior a 12 meses. Esta puntuación podría añadir un punto adicional cuando se observara un beneficio calidad de vida o retraso en el deterioro de síntomas o en la reducción de la toxicidad. Este punto no ha sido considerado por el momento para la combinación de pembrolizumab y quimioterapia.

Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Con respecto a la relevancia clínica de la magnitud del beneficio

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 CPNM metastásico tanto en monoterapia (KEYNOTE-024) como en combinación (KEYNOTE-189 y KEYNOTE-021G).

Pembrolizumab recibió la aprobación estándar por la FDA de la combinación con pemetrexed/platino (KEYNOTE-189) en agosto 2018 tras previa aprobación acelerada en mayo de 2017 de la combinación con pemetrexed y carboplatino de acuerdo a los resultados del estudio en fase 2 KEYNOTE-21G. La aprobación acelerada del KEYNOTE-21G se realizó con la finalidad de agilizar el desarrollo y la evaluación de pembrolizumab en combinación tras haber mostrado resultados prometedores en el tratamiento de pacientes con una elevada necesidad terapéutica.

La aprobación europea del KEYNOTE-189 tuvo lugar en septiembre del 2018. La solicitud de aprobación del KEYNOTE-21G, aunque inicialmente fue enviada a la EMA, fue retirada por la compañía en octubre del 2017 dado el limitado número de pacientes que formaban parte del estudio y en base a las conversaciones mantenidas con el CHMP a la espera de los resultados del estudio Fase 3. El KEYNOTE-21G fue considerado nuevamente, con datos actualizados a 18 meses, como estudio adicional de soporte en la evaluación del KEYNOTE-189.

4.5.2. Categorización

Las guías americanas NCCN en su última versión (Version 2.2019 — November 21, 2018), 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.

Las guías europeas de oncología médica (ESMO), publicadas en octubre de 2018, consideran como tratamiento estándar de primera línea en los pacientes con carcinoma no escamoso avanzado sin mutaciones activadoras la combinación de pembrolizumab con platino/pemetrexed en todos los pacientes con CPNM no escamoso con un nivel de recomendación IA y una puntuación de beneficio clínico de 4 (MCBS SCORE: 4). Es importante destacar que en esta valoración hecha por ESMO no se ha considerado la calidad de vida en los pacientes con pembrolizumab en combinación vs. terapia estándar a la hora de puntuar el beneficio clínico debido. Este hecho ha podido deberse a un seguimiento corto del estudio, solo 10.5 meses, que no ha permitido aportar los datos completos.

El análisis de la calidad de vida del KEYNOTE-189 muestra que la proporción de pacientes que obtienen una mejoría del estado global de salud es numéricamente superior con pembrolizumab + pemetrexed-platino a la semana 21 vs. tratamiento con pemetrexed-platino (30,1% vs 22,5% respectivamente)²³. Estos datos, que complementan la superior eficacia observada en el KEYNOTE-189, habrían servido para obtener un beneficio clínico de 5 (MCBS SCORE: 5) si se hubiesen considerado en la puntuación. Por tanto, posiblemente con un seguimiento mayor

esta combinación pueda alcanzar la máxima puntuación de beneficio clínico según los criterios de valoración de ESMO (MCBS SCORE: 5.)

4.5.3. Innovación

La eficacia de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia en pacientes con CPNM avanzado con histología no 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 desde los años 80 en primera línea en CPNM.

Aunque los pacientes altos expresores de PD-L1 ya disponían desde el 2017 de una opción terapéutica con pembrolizumab en monoterapia, la combinación con quimioterapia ofrece una alternativa más de tratamiento que, aunque con una cierta toxicidad añadida vs. el uso de pembrolizumab en monoterapia, produce una mayor reducción en el riesgo de muerte (58% en combinación vs. 37% en monoterapia) si se comparan los resultados de uno y otro estudio. Otro aspecto relevante a considerar desde el punto de vista de la innovación es el poder determinar mediante biomarcador qué pacientes pueden beneficiarse con la combinación vs. la monoterapia con pembrolizumab y dar, por tanto, flexibilidad de uso bien de la monoterapia o de la combinación con pembrolizumab cuando sea necesario priorizar la toxicidad vs. la eficacia y ajustarse así a las necesidades del paciente.

Adicionalmente, con el tratamiento en monoterapia con pembrolizumab en los casos PD-L1 $\geq 50\%$ 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 CPNM.

4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

La identificación de biomarcadores capaces de seleccionar al grupo específico de pacientes que más se beneficia de un determinado tratamiento con respecto a la terapia estándar ha supuesto mejoras sustanciales en supervivencia en el tratamiento del CPNM en primera línea.

PD-L1 es uno de los dos ligandos naturales del receptor de muerte programada-1 o PD-1 expresado en la superficie de linfocitos T, B o NK activados en aproximadamente un 66% de los pacientes con CPNM (TPS $\geq 1\%$). Adicionalmente, aproximadamente un 30% de los pacientes expresan PD-L1 de forma elevada (TPS $\geq 50\%$). La determinación de la expresión tumoral de PD-L1 se realiza a través de técnicas inmunohistoquímicas, una técnica de diagnóstico sencilla y ampliamente utilizada por los patólogos.

El desarrollo clínico de pembrolizumab en el tratamiento del CPNM ha estado ligado al biomarcador PD-L1. Después de los resultados obtenidos en el primer estudio de pembrolizumab (KEYNOTE-001) que mostraron un mayor beneficio de supervivencia de este agente en pacientes que expresaban PD-L1, se

desarrollaron estudios en monoterapia en pacientes con niveles de PD-L1 detectable, en segunda línea (KEYNOTE-010)⁹, o con expresión elevada $\geq 50\%$ en primera (KEYNOTE-024)¹⁰. Ambos estudios han sido el soporte de ambas indicaciones de tratamiento con pembrolizumab, actualmente ya aprobadas y disponibles para los pacientes.

De hecho, pembrolizumab en monoterapia como tratamiento de primera línea supone actualmente la primera opción en pacientes con CPNM con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$. Además, como se ha observado en numerosos estudios y metanálisis, el biomarcador PD-L1 se correlaciona, de forma continua y a medida que aumenta su expresión, con mejores resultados de eficacia, lo que permite la selección del paciente con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento.

Además, la combinación de pembrolizumab con quimioterapia desarrollada en varios ensayos clínicos, ha tenido como objetivo mejorar el beneficio clínico de la monoterapia y poder estar disponible para un mayor número de pacientes. De este modo, en el estudio de multicohortes KEYNOTE-021, los datos más relevantes se obtuvieron en el grupo G y fueron el soporte del estudio en fase 3, KEYNOTE-189. Ambos estudios, pero en especial el KEYNOTE-189 por tener el peso de un ensayo en fase 3, demostraron beneficio en supervivencia en todos y cada uno de los subgrupos de pacientes por niveles de expresión de PD-L1 con respecto a la quimioterapia estándar. Como se ha señalado previamente, la magnitud de beneficio es mayor cuanto mayor sea la expresión de PD-L1. Por ello, en los pacientes con CPNM no escamoso y alta expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$) pueden valorarse las dos opciones: usar pembrolizumab en monoterapia o pembrolizumab en combinación con quimioterapia en función del perfil de cada paciente. Por tanto, la selección por biomarcador de la expresión de PD-L1 tiene especial relevancia actualmente debido a la posibilidad de usar dos terapias distintas de primera línea con pembrolizumab que han resultado superiores en supervivencia con respecto al estándar de tratamiento.

4.5.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

En España, de acuerdo a los datos publicados por REDECAN 2015, se diagnosticaron 28.347 casos de cáncer de pulmón, siendo el CPNM el grupo mayoritario (80-85%). De éstos, aproximadamente un 60% presentan histología no escamosa, situándose por tanto el número de pacientes alrededor de los 13.900. Aproximadamente, el 70% de los pacientes son diagnosticados en un estadio localmente avanzado (IIIb) o metastásico (IV) de la enfermedad.

Si se tiene en cuenta que aproximadamente el 85% de los pacientes será candidato a recibir un tratamiento en primera línea, partimos de una población de ~8.000 pacientes con CPNM avanzado con histología no escamosa.

Considerando que alrededor de un 15% de los pacientes con CPNM presentan mutaciones EGFR/ALK/ROS1, la población de pacientes candidatos a recibir un tratamiento de primera línea con pembrolizumab sería de aproximadamente de 7.000 pacientes. En esta población de 7.000 pacientes tenemos que considerar diferentes aspectos:

- Un tercio de casos se puede evidenciar alta expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$) lo que supone unos 2.000-2.500 pacientes que podrían ser candidatos al tratamiento

propuesto de primera línea con pembrolizumab. En este grupo, aunque el estudio KEYNOTE-189 puede mostrar un beneficio, la opción de monoterapia con pembrolizumab puede ser válida. Esta característica puede ser especialmente relevante en pacientes no candidatos a recibir tratamiento con quimioterapia basada en platino.

- Aproximadamente el 80-90% de pacientes pueden ser candidatos a recibir quimioterapia basada en un doblete de platino. Esta población donde el platino no estaría indicado, sería aquella formada por pacientes con morbilidad importante, especialmente cardiovascular o con insuficiencia renal moderada-grave o pacientes ancianos o pacientes con estado general ECOG 2. Realmente todo este tipo de pacientes han sido excluido de los estudios KEYNOTE-021 y 189, por lo que no serían candidatos a ser tratados con la combinación de quimioterapia y pembrolizumab.

- De igual modo, los estudios con inmunoterapia excluyen a una serie de pacientes como pacientes con metástasis cerebrales no controladas, pacientes que estén recibiendo altas dosis de corticoides, pacientes con infección por VHB, VHC o VIH u otras infecciones activas, pacientes con enfermedad autoinmune activa o pacientes con mal estado general ECOG 2.

Teniendo en consideración los pacientes excluidos para recibir un doblete de quimioterapia basada en platino o para recibir inmunoterapia y aunque es difícil estimar el porcentaje real de estos pacientes, posiblemente entre un 20 y 25% de los potenciales pacientes no tendrán indicación de tratamiento con la combinación de quimioterapia y pembrolizumab.

Por tanto, de los 7.000 potenciales pacientes con adenocarcinoma metastásico sin presencia de mutación activadora susceptible de tratamiento dirigido, aproximadamente unos 5.000-5.500 pacientes podrían ser candidatos a ser tratados con la combinación de quimioterapia y pembrolizumab.

En un futuro próximo, va a llegar también la indicación de inmunoterapia para un grupo de pacientes en estadio localmente avanzado o estadio III, tras haber sido tratados con quimioterapia y radioterapia. La llegada de dicha indicación también podrá impactar en la indicación actualmente evaluada ya que si el paciente ha sido tratado previamente con inmunoterapia, un nuevo tratamiento podría no estar indicado.

4.5.6. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben”)

La nueva indicación de pembrolizumab con pemetrexed/platino permitirá tratar a dos grupos de pacientes con CPNM de 1L que se beneficiarán del tratamiento en combinación:

a) 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 ≥ 1 -49%) constituyen la gran mayoría de los pacientes potencialmente tratables bajo la nueva indicación aprobada (aproximadamente el 66%). El tratamiento con pembrolizumab en combinación de este grupo de pacientes en primera línea tiene dos implicaciones claras:

- un mejor resultado clínico en términos de SG del tratamiento con la combinación de pembrolizumab vs. quimioterapia: reducción del riesgo de muerte

entre el 41-45% e incremento del 18-40% en el número de pacientes vivos al año (en pacientes no expresores de PD-L1 o pacientes PD-L1 $\geq$ 1-49% respectivamente)

- una mejora del estado general en la calidad de vida de los pacientes tras esta primera línea de terapia, permitiéndoles afrontar en mejores condiciones la segunda línea de tratamiento tras progresión de la enfermedad.

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) Pacientes que podrían recibir como primera línea de tratamiento bien la monoterapia con pembrolizumab, o bien la combinación (PD-L1 $\geq$ 50%).

La posibilidad de disponer de un tratamiento alternativo a la monoterapia con pembrolizumab resulta beneficioso en este grupo de pacientes al disponer de otra alternativa terapéutica que incrementa la TRG en un 21,5% (95%CI 4,83-38,2%, p=0,011)²⁷. Por tanto, la flexibilidad de usar pembrolizumab en monoterapia o en combinación permite ajustarse a las necesidades individuales de cada situación clínica concreta y a las características del paciente. Aunque en el grupo de pacientes altos expresores de PD-L1 la mejor alternativa actualmente disponible es el tratamiento con pembrolizumab, la flexibilidad de añadir o no la quimioterapia podría redundar en mayores beneficios para el paciente que pueden ajustarse en función de su necesidad.

Por tanto, aunque la presente indicación permite tratar pacientes con expresión negativa y positiva de PD-L1, dadas las opciones de tratamiento posibles, en todos los pacientes potenciales candidatos debe ser determinada en su tumor la expresión del PD-L1 antes del inicio del tratamiento de primera línea.

4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab³⁴.

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en monoterapia en ensayos clínicos en 4.439 pacientes con melanoma avanzado, CPNM, LHc, carcinoma urotelial o CCECC en cuatro dosis (2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes con pembrolizumab fueron astenia (21%), erupción (17%), prurito (16%) y diarrea (11%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas para monoterapia fueron de intensidad de Grado 1 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión.

La seguridad de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se evaluó en dos ensayos clínicos en 488 pacientes con CPNM no escamoso que recibieron 200 mg, 2 mg/kg o 10 mg/kg de pembrolizumab cada 3 semanas. En esta población de pacientes, las reacciones adversas más

frecuentes fueron náuseas (47%), anemia (37%), fatiga (38%), neutropenia (22%), apetito disminuido (21%), diarrea (20%) y vómitos (19%). La incidencia de reacciones adversas de Grado 3 5 fueron del 47% para el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 37% para la quimioterapia sola.

Tabla 4. Pembrolizumab: de reacciones adversas

	Monoterapia	Combinación con quimioterapia
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes		neumonía
Poco frecuentes	neumonía	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes		anemia, neutropenia, trombocitopenia
Frecuentes	anemia	neutropenia febril, leucopenia, linfopenia
Poco frecuentes	neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, eosinofilia	
Raras	púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica	
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	reacción asociada a perfusión^a	reacción asociada a perfusión^a
Raras	sarcoidosis	
Frecuencia no conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos	
Trastornos endocrinos		
Frecuentes	hipotiroidismo^b, hipertiroidismo	hipertiroidismo, hipotiroidismo
Poco frecuentes	hipofisitis^c, tiroiditis^d, insuficiencia suprarrenal	hipofisitis^c, tiroiditis, insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes		apetito disminuido
Frecuentes	apetito disminuido	hipocaliemia, hiponatremia, hipocalcemia
Poco frecuentes	diabetes mellitus tipo 1^e, hiponatremia, hipocaliemia, hipocalcemia	diabetes mellitus tipo 1
Trastornos psiquiátricos		
Poco frecuentes	insomnio	insomnio
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes		disgeusia
Frecuentes	cefalea, mareo, disgeusia	mareo, cefalea, letargia, neuropatía periférica
Poco frecuentes	epilepsia, letargia, neuropatía periférica	

Raras	síndrome de Guillain-Barré^f, síndrome miasténico^g, meningitis (aséptica), encefalitis	
Trastornos oculares		
Frecuentes		ojo seco
Poco frecuentes	uveítis^h, ojo seco	
Trastornos cardíacos		
Poco frecuentes	miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico	derrame pericárdico
Trastornos vasculares		
Poco frecuentes	hipertensión	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes	neumonitisⁱ, disnea, tos	neumonitis, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	diarrea	diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento
Frecuentes	colitis^j, náuseas, vómitos, dolor abdominal^k, estreñimiento, boca seca	colitis^j, dolor abdominal^k, boca seca
Poco frecuentes	pancreatitis^l	pancreatitis^l
Raras	perforación de intestino delgado	
Trastornos hepatobiliares		
Frecuentes		hepatitis^m
Poco frecuentes	hepatitis^m	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	erupciónⁿ, prurito^o	erupciónⁿ, prurito^o
Frecuentes	reacciones cutáneas graves^p, vitiligo^q, piel seca, eritema	reacciones cutáneas graves^p, alopecia, dermatitis acneiforme, piel seca, eritema
Poco frecuentes	queratosis liquenoide^r, psoriasis, alopecia, dermatitis, dermatitis acneiforme, eczema, cambios de color del pelo, pápula	dermatitis, eczema, cambios de color del pelo, queratosis liquenoide^r, vitiligo^q
Raras	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Frecuentes	artralgia, miositis^s, dolor musculoesquelético^t, artritis^u, dolor en una extremidad	artralgia, miositis^s, artritis^u, dolor musculoesquelético^t, dolor en una extremidad
Poco frecuentes	tenosinovitis^v	
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes		nefritis^w, lesión renal aguda
Poco frecuentes	nefritis^w	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	fatiga	fatiga, astenia, edema^x

Frecuentes	astenia, edema^x, pirexia, enfermedad de tipo gripal, escalofrío	pirexia
Poco frecuentes		escalofrío, enfermedad de tipo gripal
Exploraciones complementarias		
Muy frecuentes		alanina aminotransferasa elevada
Frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, creatinina elevada en sangre	aspartato aminotransferasa elevada, creatinina elevada en sangre, fosfatasa alcalina en sangre aumentada
Poco frecuentes	bilirrubina elevada en sangre, amilasa elevada, hipercalcemia	amilasa elevada, hipercalcemia

Los siguientes términos representan a un grupo de acontecimientos relacionados que describen a una enfermedad más que a un acontecimiento aislado.

a. reacción asociada a perfusión (hipersensibilidad a fármaco, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad y síndrome de liberación de citocina); b. hipotiroidismo (mixedema); c. hipofisitis (hipopituitarismo); d. tiroiditis (tiroiditis autoinmune y trastorno de tiroides); e. diabetes mellitus tipo 1 (cetoacidosis diabética); f. síndrome de Guillain-Barré (neuropatía axonal y polineuropatía desmielinizante); g. síndrome miasténico (miastenia gravis); h. uveítis (iritis e iridociclitis); i. neumonitis (enfermedad pulmonar intersticial); j. colitis (colitis microscópica y enterocolitis); k. dolor abdominal (molestia abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y dolor en la zona inferior del abdomen); l. pancreatitis (pancreatitis autoinmune y pancreatitis aguda); m. hepatitis (hepatitis autoinmunitaria y lesión hepática inducida por fármacos); n. erupción (erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular y erupción genital); o. prurito (urticaria, urticaria papular, prurito generalizado y prurito genital);

p. reacciones cutáneas graves (dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, erupción exfoliativa, necrosis de la piel, erupción cutánea tóxica y las siguientes reacciones de Grado ≥ 3 : dermatosis neutropénica aguda febril, contusión, úlcera de decúbito, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, ictericia, penfigoide, prurito, prurito generalizado, erupción, erupción generalizada, erupción maculopapular, erupción pustular y lesión de la piel); q. vitíligo (despigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel e hipopigmentación del párpado); r. queratosis liquenoide (liquen plano y liquen escleroso); s. miositis (mialgia, miopatía, polimialgia reumática y rabdomiolisis); t. dolor musculoesquelético (molestia musculoesquelética, dolor de espalda, rigidez musculoesquelética, dolor torácico musculoesquelético y tortícolis); u. artritis (hinchazón articular, poliartritis y derrame articular); v. tenosinovitis (tendinitis, sinovitis y dolor tendinoso); w. nefritis (nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial y fallo

renal, fallo renal agudo o lesión renal aguda con evidencia de nefritis, síndrome nefrótico);x. edema (edema periférico, edema generalizado, sobrecarga de líquido, retención de líquidos, edema palpebral y edema de labio, edema de cara, edema localizado y edema periorbital).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario se basan en pacientes que recibieron pembrolizumab en tres dosis (2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas) (ficha técnica de Keytruda®).

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que se produjeron durante el tratamiento con pembrolizumab fueron reversibles y se controlaron con interrupciones de pembrolizumab, la administración de corticosteroides y/o terapia de apoyo. También se produjeron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario después de la última dosis de pembrolizumab.

En caso de sospecha de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o descartar otras causas. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente y se debe administrar corticosteroides. Tras la mejoría a Grado ≤ 1 , se debe iniciar la reducción progresiva de los corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. De acuerdo a los datos limitados de ensayos clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, se puede evaluar la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Pembrolizumab se podría reiniciar en el plazo de 12 semanas después de la última dosis, si la reacción adversa se mantiene en Grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroide se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.

Pembrolizumab se debe suspender definitivamente por cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario recurrente de Grado 3 y por toxicidad de la reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario de Grado 4, excepto por endocrinopatías que estén controladas con terapia hormonal sustitutiva (ver las secciones correspondientes de la ficha técnica).

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo neumonitis en 162 (3,6%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3, 4 o 5 en 66 (1,5%), 44 (1,0%), 9 (0,2%) y 6 (0,1%) de pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3,4 meses (rango, 2 días a 21,3 meses). La mediana de duración fue de 2,0 meses (rango, 1 día a 17,2+ meses). La neumonitis se produjo más frecuentemente en pacientes con antecedentes de radiación torácica previa (7,5%) que en pacientes que no recibieron radiación torácica previa (3,4%). La neumonitis

condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 66 (1,5%) pacientes y se resolvió en 92 pacientes, 2 con secuelas.

Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, se debe confirmar con pruebas de imagen radiográficas y descartar otras causas. Se debe administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva); pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de neumonitis de Grado 2 y se debe suspender definitivamente en caso de neumonitis de Grado 3, Grado 4 o recurrente de Grado 2.

Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Se produjeron reacciones adversas cutáneas graves relacionadas con el sistema inmunitario en 76 (1,7%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 5 en 5 (0,1%), 60 (1,4%) y 1 (<0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de reacciones cutáneas graves fue de 2,5 meses (rango, 1 día a 21,5 meses). La mediana de duración fue de 3,0 meses (rango, 3 días a 17,8+ meses). Las reacciones cutáneas graves condujeron a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 8 (0,2%) pacientes. Las reacciones cutáneas graves se resolvieron en 46 pacientes.

Se han observado casos raros de SSJ y NET, algunos de ellos con desenlace mortal.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo colitis en 74 (1,7%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 18 (0,4%), 44 (1,0%) y 3 (<0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3,6 meses (rango, 7 días a 16,2 meses). La mediana de duración fue de 1,2 meses (rango, 1 día a 8,7+ meses). La colitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 19 (0,4%) pacientes y se resolvió en 64 pacientes.

Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de colitis y descartar otras causas. Se debe administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva); pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de colitis de Grado 2 o Grado 3 y se debe suspender definitivamente en caso de colitis de Grado 4. Se debe tener en cuenta el riesgo potencial de perforación gastrointestinal.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo hepatitis en 29 (0,7%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 5 (0,1%), 19 (0,4%) y 3 (<0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 2,0 meses (rango, 8 días a 21,4 meses). La mediana de duración fue de 1,7 meses (rango, 8 días a 20,9+ meses). La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 9 (0,2%) pacientes y se resolvió en 23 pacientes.

Se ha notificado hepatitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función hepática (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté

indicado de acuerdo con la evaluación clínica) y en cuanto a síntomas de hepatitis y descartar otras causas. Se debe administrar corticosteroides (dosis inicial de 0,5-1 mg/kg/día (en caso de acontecimientos de Grado 2) y 1-2 mg/kg/día (en acontecimientos de Grado $\geq$ 3) de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva) y, de acuerdo con la intensidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, pembrolizumab se debe suspender temporalmente o suspender definitivamente.

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo nefritis en 15 (0,3%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 3 (0,2%), 10 (0,3%) y 1 (<0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab en monoterapia. La mediana de tiempo hasta la aparición de nefritis fue de 4,9 meses (rango, 12 días a 12,8 meses). La mediana de duración fue de 1,8 meses (rango, 10 días a 10,5+ meses). La nefritis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 7 (0,2%) pacientes y se resolvió en 9 pacientes. En pacientes con CPNM no escamoso tratados con pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n=488), la incidencia de nefritis fue de 1,4% (todos los Grados) con 0,8% de Grado 3 y 0,4% de Grado 4.

Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función renal y descartar otras causas de disfunción renal. Se debe administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado $\geq$ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva) y, de acuerdo con la intensidad de las elevaciones de la creatinina, pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de nefritis de Grado 2 y se debe suspender definitivamente en caso de nefritis de Grado 3 o Grado 4.

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Con el tratamiento con pembrolizumab se han observado endocrinopatías graves, tales como hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Se produjo hipofisitis en 21 (0,5%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 6 (0,1%), 12 (0,3%) y 1 (<0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipofisitis fue de 3,7 meses (rango, 1 día a 17,7 meses). La mediana de duración fue de 3,3 meses (rango, 4 días a 12,7 meses). La hipofisitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 6 (0,1%) pacientes y se resolvió en 10 pacientes, 2 con secuelas.

Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y descartar otras causas. Se debe administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y otras terapias hormonales sustitutivas según esté clínicamente indicado, y pembrolizumab se debe suspender temporalmente por hipofisitis sintomática hasta que el acontecimiento se ha controlado con terapia hormonal sustitutiva. Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab, después de la reducción progresiva del corticosteroide, si es necesario. Se debe vigilar la función hipofisaria y los niveles hormonales para asegurar que la terapia hormonal sustitutiva es la adecuada.

Se produjo hipertiroidismo en 145 (3,3%) pacientes, incluidos casos de Grado 2 o 3 en 36 (0,8%) y 4 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipertiroidismo fue de 1,4 meses (rango, 1 día a 21,9 meses). La mediana de duración fue de 2,0 meses (rango, 10 días a 15,5+ meses). El hipertiroidismo condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 2 (<0,1%) pacientes y se resolvió en 110 (76%) pacientes, 1 con secuelas.

Se produjo hipotiroidismo en 437 (9,8%) pacientes, incluidos casos de Grado 2 o 3 en 313 (7,1%) y 7 (0,2%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipotiroidismo fue de 3,5 meses (rango, 1 día a 18,9 meses). La mediana de duración no se alcanzó (rango, 2 días a 29,9+ meses). Un paciente (<0,1%) discontinuó pembrolizumab debido a hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en 93 (21%) pacientes, 6 con secuelas. En pacientes con LHc (n=241) la incidencia de hipotiroidismo fue de 14,1% (todos los Grados) con 0,4% de Grado 3. En pacientes con CCECC (n=609), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15,1% (todos los Grados), con 0,5% de Grado 3.

Por tanto, se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado de acuerdo con la evaluación clínica) y en cuanto a signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos. El hipotiroidismo se puede manejar con tratamiento sustitutivo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Pembrolizumab se debe suspender temporalmente por hipertiroidismo de Grado ≥ 3 hasta que se recupere a Grado ≤ 1 . Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab, después de la reducción progresiva del corticosteroide, si es necesario, en pacientes con hipertiroidismo de Grado 3 o Grado 4 que mejore a Grado 2 o menor. Se debe vigilar la función tiroidea y los niveles hormonales para asegurar que la terapia hormonal sustitutiva es la adecuada.

Se ha notificado diabetes mellitus tipo 1, incluida cetoacidosis diabética, en pacientes que recibieron pembrolizumab. Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Se debe administrar insulina para la diabetes tipo 1 y se debe suspender temporalmente pembrolizumab en casos de hiperglucemia de Grado 3, hasta que se alcance el control metabólico.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales clínicamente significativas, relacionadas con el sistema inmunitario, en pacientes que recibieron pembrolizumab: uveítis, artritis, miositis, pancreatitis, reacciones cutáneas graves, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, anemia hemolítica y crisis parciales surgidas en un paciente con foco inflamatorio en el parénquima cerebral (ver sección 4.8).

De acuerdo a la gravedad de la reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente y administrar corticosteroides.

Pembrolizumab se puede reiniciar en el plazo de 12 semanas después de la última dosis, si la reacción adversa se mantiene en Grado ≤ 1 y la dosis del corticosteroide se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.

Pembrolizumab se debe suspender definitivamente por cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario recurrente de Grado 3 y por toxicidad de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario de Grado 4 (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Inmunogenicidad

La evaluación actual de la inmunogenicidad de pembrolizumab está basada en un conjunto de datos lo suficientemente grande (3268 pacientes), con una tasa muy baja de anticuerpos generados por el organismo frente a pembrolizumab (1.8%) y que no demostró tener un impacto en la eficacia, farmacocinética o el perfil de seguridad. Este porcentaje era consistente en los distintos tipos de tumores.

4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Seguridad estudio KEYNOTE-010

En la población valorada para seguridad, la mediana de duración del tratamiento fue de 3.5 meses (RIQ 1.4-7.2) en el brazo de pembrolizumab 2 mg/kg, 3.5 meses (RIQ 1.4-7.0) en el brazo de pembrolizumab 10 mg/kg y 2 meses (0.8-3.6) en el de docetaxel⁹. Los EAs grado 3-5 atribuidos al estudio ocurrieron en 43 (13%) de 339 pacientes en el brazo de pembrolizumab 2 mg/kg, 55 (16%) de 343 pacientes en el de pembrolizumab 10 mg/kg y 109 (35%) de 309 pacientes en el de docetaxel. 15 (4%) de 339 pacientes, 17 (5%) de 343 pacientes, y 31 (10%) de 309 pacientes, respectivamente, interrumpieron el tratamiento de forma permanente debido a un EAs relacionado con el mismo. Las muertes atribuidas al tratamiento ocurrieron en 3 pacientes en el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg (2 casos de neumonitis y uno de neumonía), tres pacientes en el grupo de pembrolizumab 10 mg/kg (un caso de infarto de miocardio, uno de neumonía y uno de neumonitis), y 5 casos en el grupo de docetaxel (fallo cardíaco, deshidratación, neutropenia febril, enfermedad pulmonar intersticial e infección del tracto respiratorio). Los EAs fueron los esperados tanto para pembrolizumab como para docetaxel. Los EAs de especial interés por su probable etiología inmune, independientemente de su atribución al tratamiento del estudio ocurrieron en 69 (20%) de 339 pacientes en el brazo de pembrolizumab 2 mg/kg, y 64 (19%) de 343 pacientes en el de pembrolizumab 10 mg/kg. Los EAs más comunes fueron hipotiroidismo, hipertioridismo y neumonitis. Los únicos EAs grado 3-5, de especial interés que ocurrieron en un 1% o más de los pacientes fueron la neumonitis y las reacciones cutáneas.

Seguridad estudio KEYNOTE-021 G

Los primeros datos sobre la toxicidad de la combinación de pembrolizumab y un doblete de quimioterapia basado en platino proceden del estudio KEYNOTE-021 cohorte G^{16,17}, donde los efectos adversos encontrados fueron los esperados en ambos grupos. Con la combinación de pembrolizumab y quimioterapia la astenia (64%) y las náuseas (58%), fueron los efectos secundarios más frecuentes y ligeramente superiores a los observados en el grupo de la quimioterapia. Además, se observó en los pacientes tratados en el brazo experimental con la combinación mayor incidencia que con la quimioterapia de rash (27%) y alopecia (14%).

El 41% de los pacientes en el brazo de pembrolizumab y quimioterapia frente al 27% del grupo tratado con quimioterapia experimentaron una toxicidad grado 3 o superior. En relación con la toxicidad grado 3, se observó anemia en un 12% y descenso en el recuento de neutrófilos o trombopenia en el 5% y 3%, respectivamente, porcentajes similares a los observados en el grupo que recibió

quimioterapia. Mención especial merece el desarrollo de insuficiencia renal aguda en 2 pacientes.

En relación con los efectos potencialmente de origen inmunológico, se observó una incidencia del 22% en el grupo que recibió la combinación frente al 11% de los tratados con quimioterapia. Los acontecimientos adversos de grado 3 o superior fueron reacciones infusionales en el 2%, reacciones cutáneas en el 2% y neumonitis en el 2% aunque los efectos inmunorelacionados más frecuentes fueron hipotiroidismo en 15%, hipertiroidismo en 8% y neumonitis en 5%.

Seguridad estudio KEYNOTE-189

Los eventos adversos (EA) por cualquier causa e independientemente de si fueron atribuidos al tratamiento por el investigador o no, ocurrieron en el 99.8% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab y en el 99.0% de los pacientes en el grupo de la combinación con placebo (Tabla 5)¹⁹. Los eventos de grado ≥ 3 ocurrieron en un 67.2% y 65.8% de los pacientes respectivamente.

El 13.8% de los pacientes en el grupo de la combinación con pembrolizumab y en el 7.9% 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 20.2% y 10.4% respectivamente (Tabla 5).

Las tasas de EAs en pacientes que recibieron carboplatino y cisplatino fueron similares.

Los EAs que llevaron a la muerte del paciente ocurrieron en 27 de los 405 pacientes (6.7%) en el brazo de la combinación con pembrolizumab y en 12 de 202 pacientes (5.9%) en el brazo de la combinación con placebo. En ambos grupos, los EAs más comunes fueron náuseas, anemia y fatiga. Los únicos EAs reportados en al menos 10% de los pacientes que fueron más frecuentes en el brazo de la combinación con pembrolizumab fueron diarrea y erupciones cutáneas, y 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 (16.3% y 15.3%) y neutropenia (15.8% y 11.9%) (Tabla 5). El único EA de grado ≥ 3 que fue más frecuente en el grupo de pembrolizumab fue la neutropenia febril. La toxicidad renal aguda ocurrió más frecuentemente en el grupo de la combinación con pembrolizumab que en el de placebo (5.2% vs 0.5%). En el grupo de la combinación con pembrolizumab, el daño renal agudo de grado ≥ 3 ocurrió en 8 pacientes (2.0%) y llevó al abandono de toda la medicación del estudio en 8 pacientes (2.0%); en el momento de este análisis, el daño renal agudo de grado ≤ 3 se había resuelto o estaba mejorando en 9 de 19 pacientes.

Eventos adversos relacionadas con el sistema inmunitario (iAEs), ocurrieron en 92 de los 405 pacientes (22.7%) en el grupo de la combinación con pembrolizumab y en 24 de 202 pacientes (11.9%) en el grupo de combinación con placebo (Tabla 6). Estos eventos fueron de grado ≥ 3 en 36 de 405 pacientes (8.9%) y en 9 de 202 pacientes (4.5%) respectivamente. Tres iAEs (todos neumonitis) llevaron a la muerte en el brazo de la combinación con pembrolizumab.

A modo de resumen, la adición de pembrolizumab no parece que aumente la frecuencia de EAs comúnmente asociados a regímenes de tratamiento con pemetrexed y platino. 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 monoterapia. La excepción serían la nefritis y la lesión renal aguda, que están ambas asociadas a pemetrexed y los fármacos basados en platino y que ocurrieron en mayor frecuencia en este estudio que en estudios anteriores con pembrolizumab en monoterapia. La frecuencia de muertes atribuidas a la neumonitis en este estudio fue consistente con la observada con pembrolizumab en monoterapia en CPNM avanzado.

Tabla 5: Reacciones adversas descritas en el ensayo clínico KEYNOTE-189

Event	Pembrolizumab Combination (N = 405)		Placebo Combination (N = 202)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	404 (99.8)	272 (67.2)	200 (99.0)	133 (65.8)
Event leading to discontinuation of all treatment†	56 (13.8)	48 (11.9)	16 (7.9)	14 (6.9)
Event leading to discontinuation of any treatment component‡	112 (27.7)	81 (20.0)	30 (14.9)	22 (10.9)
Discontinuation of pembrolizumab or placebo	82 (20.2)	64 (15.8)	21 (10.4)	17 (8.4)
Discontinuation of pemetrexed	93 (23.0)	69 (17.0)	23 (11.4)	17 (8.4)
Discontinuation of platinum-based drug	31 (7.7)	27 (6.7)	12 (5.9)	10 (5.0)
Event leading to death§	27 (6.7)	27 (6.7)	12 (5.9)	12 (5.9)
Event occurring in ≥15% of patients in either group¶				
Nausea	225 (55.6)	14 (3.5)	105 (52.0)	7 (3.5)
Anemia	187 (46.2)	66 (16.3)	94 (46.5)	31 (15.3)
Fatigue	165 (40.7)	23 (5.7)	77 (38.1)	5 (2.5)
Constipation	141 (34.8)	4 (1.0)	64 (31.7)	1 (0.5)
Diarrhea	125 (30.9)	21 (5.2)	43 (21.3)	6 (3.0)
Decreased appetite	114 (28.1)	6 (1.5)	61 (30.2)	1 (0.5)
Neutropenia	110 (27.2)	64 (15.8)	49 (24.3)	24 (11.9)
Vomiting	98 (24.2)	15 (3.7)	47 (23.3)	6 (3.0)
Cough	87 (21.5)	0	57 (28.2)	0
Dyspnea	86 (21.2)	15 (3.7)	52 (25.7)	11 (5.4)
Asthenia	83 (20.5)	25 (6.2)	49 (24.3)	7 (3.5)
Rash	82 (20.2)	7 (1.7)	23 (11.4)	3 (1.5)
Pyrexia	79 (19.5)	1 (0.2)	30 (14.9)	0
Peripheral edema	78 (19.3)	1 (0.2)	26 (12.9)	0
Thrombocytopenia	73 (18.0)	32 (7.9)	29 (14.4)	14 (6.9)
Increased lacrimation	69 (17.0)	0	22 (10.9)	0

Tabla 6: Reacciones adversas descritas en el ensayo clínico KEYNOTE-189

Table 3. Adverse Events of Interest in the As-Treated Population.*				
Event	Pembrolizumab Combination (N = 405)		Placebo Combination (N = 202)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any	92 (22.7)	36 (8.9)	24 (11.9)	9 (4.5)
Hypothyroidism	27 (6.7)	2 (0.5)	5 (2.5)	0
Pneumonitis	18 (4.4)	11 (2.7)	5 (2.5)	4 (2.0)
Hyperthyroidism	16 (4.0)	0	6 (3.0)	0
Infusion reaction	10 (2.5)	1 (0.2)	2 (1.0)	0
Colitis	9 (2.2)	3 (0.7)	0	0
Severe skin reaction	8 (2.0)	8 (2.0)	5 (2.5)	4 (2.0)
Nephritis	7 (1.7)	6 (1.5)	0	0
Hepatitis	5 (1.2)	4 (1.0)	0	0
Hypophysitis	3 (0.7)	0	0	0
Pancreatitis	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
Adrenal insufficiency	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
Myositis	1 (0.2)	0	0	0
Thyroiditis	1 (0.2)	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

4.7.3. Poblaciones especiales

El KEYNOTE-189 es un estudio fase III diseñado con las características necesarias para poder demostrar con el máximo rigor, el beneficio de la combinación explorada, ya que es un ensayo doble ciego, con una aleatorización 2:1 dados los resultados positivos del estudio previo aleatorizado KEYNOTE-021G tanto en respuesta como en supervivencia libre de progresión¹⁹.

Como se ha señalado previamente, el estudio KEYNOTE-189 tenía una serie de criterios de inclusión y de exclusión que pueden limitar la aplicación práctica del tratamiento de la combinación de pembrolizumab y quimioterapia en los pacientes con CPNM no escamoso avanzado que deben ser tratados en la vida real, en la práctica asistencial. De los 965 pacientes que fueron estudiados, 616 fueron incluidos en el estudio, por lo que aproximadamente 350 pacientes fueron excluidos para el mismo.

El estado funcional del paciente para la entrada del estudio, ECOG 0 o 1, siempre selecciona a los pacientes con mejor situación clínica y es una de las críticas que se hace cuando se comparan datos de los ensayos con los de la vida real. Sin embargo, en este caso no parece relevante porque los pacientes que deben ser candidatos a recibir un doblete de platino tienen que tener este mismo estado general, 0 o 1, en la vida real.

Todos los pacientes tenían que tener una enfermedad medible y una muestra del tumor para ser enviada. Especialmente este último punto puede

excluir pacientes que no tengan suficiente muestra o que no quieran esperar al resultado del análisis de la misma, lo que puede seleccionar un grupo de pacientes con mejor estado al tiempo que puede excluir a aquellos que por criterios clínicos o personales no entraron por evitar dicha espera.

Como en casi todos los ensayos de inmunoterapia, en el ensayo KEYNOTE-189 se excluyeron una serie de pacientes como los que tenían enfermedades autoinmunes activas, los que requieren corticoides a dosis altas o los que presentan patología pulmonar intersticial o neumonitis. Por ello, especialmente en casos de empleo de corticoides o presencia de patología pulmonar, ambos escenarios muy frecuentes en los enfermos con CPNM, no se puede hacer una recomendación entre la relación entre el beneficio y el riesgo de usar pembrolizumab combinado con quimioterapia y sus posibles efectos secundarios.

El estudio fue estratificado por la expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), elección del platino (carboplatino o cisplatino) y hábito tabáquico (nunca fumador, exfumador o fumador activo). De acuerdo a estos tres criterios de estratificación, todos los subgrupos se beneficiaron del tratamiento considerado experimental, la combinación de pembrolizumab y quimioterapia.

Mención especial merece el beneficio observado de la combinación de pembrolizumab y quimioterapia en todos los grupos de pacientes con independencia de la expresión de PD-L1. Aunque los pacientes con alta expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ eran los que tenían una magnitud de beneficio mayor, con una HR 0.42 (0.26–0.68), todos los pacientes con cualquier tipo de expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$) tenían beneficio, HR 0.47 (0.34–0.66), e, incluso los pacientes con expresión nula (PD-L1 $< 1\%$), alcanzaron un beneficio muy significativo, HR 0.59 (0.38–0.92). A pesar de ello, en este grupo con expresión de PD-L1 $< 1\%$, la guía ESMO puntualiza que, dado que la PFS en este grupo tiene un intervalo mayor, (HR 0.75, 95% CI 0.53–1.05), el grado de duración de beneficio puede ser más limitado.

En este sentido, hay que resaltar las dos opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con tumores que tengan expresión de PD-L1 $\geq 50\%$: se podría optar por pembrolizumab en monoterapia, de acuerdo con el estudio KEYNOTE-024¹⁰, o la combinación de pembrolizumab con quimioterapia, de acuerdo con el estudio actualmente analizado KEYNOTE-189. Aunque ambos estudios no son comparables, como se ha mencionado previamente la magnitud de beneficio de la combinación de pembrolizumab y quimioterapia en el grupo con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ es muy importante, 0.42 (0.26–0.68), mientras que las de pembrolizumab en monoterapia obtenidas en el KEYNOTE-024 fue de 0.6 (0.41 a 0.89). En relación con el porcentaje de supervivientes a los tres y seis meses, en el KEYNOTE-189 se observa un incremento levemente superior de la combinación con respecto a la monoterapia con pembrolizumab del KEYNOTE-024. Sin embargo, ambos estudios coinciden al año en mantener alrededor del 70% de supervivientes. Será interesante si con un seguimiento mayor, se obtienen diferencias que puedan decantar hacia la combinación o definir tipos de pacientes hacia uno u otro tratamiento. Por tanto, la elección de una u otra opción queda a criterio médico y del paciente, de acuerdo con ciertos aspectos como la situación clínica del enfermo y grado de agresividad del tumor, si el paciente es candidato a recibir un doblete de quimioterapia o sus propias preferencias.

En relación con el género o la edad se observó beneficio de la combinación de pembrolizumab y quimioterapia en todos los grupos. Aproximadamente la mitad de pacientes tenía más de 65 años y en este caso el beneficio obtenido fue muy

significativo, HR 0.64 (0.43–0.95), aunque inferior que en los menores de 65 años, HR 0.43 (0.31–0.61). Como es habitual, sería interesante analizar la población incluida en el estudio de mayor edad, en la franja de 65 a 70 años, o incluso mayor de 70 años, para conocer el beneficio obtenido en esas poblaciones.

Al igual que ocurría en el estudio KEYNOTE-024, en el ensayo KEYNOTE-189 se observa un beneficio muy significativo de la combinación de pembrolizumab y quimioterapia en el grupo de 108 pacientes con metástasis cerebrales al momento del diagnóstico (HR 0.36), que puede dar una idea del valor de la inmunoterapia en este tipo de enfermos. Si se tiene en cuenta que este tipo de enfermos tiene muy mal pronóstico, la asociación de pembrolizumab y quimioterapia podría constituir el nuevo estándar de tratamiento para esta población con enfermedad cerebral clínicamente estable.

5. CONCLUSIONES

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y pemetrexed ha demostrado ser más eficaz que la quimioterapia convencional para el tratamiento en primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores que no tengan aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK.

En el estudio KEYNOTE-189, la combinación de pembrolizumab y quimioterapia basada en platino demostró ser superior a la quimioterapia convencional en este grupo de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, al alcanzar un beneficio significativo en sus dos objetivos primarios: supervivencia global y supervivencia libre de progresión.

En relación con la SG, la mediana en el brazo de la combinación con pembrolizumab no se había alcanzado en el momento del análisis y fue de 11.3 meses (95% IC, 8.7 – 15.1) en el brazo de la combinación con placebo, HR de 0.49 (95% IC, 0.38 – 0.64, $P < 0.001$).

En relación con la SLP, la mediana fue de 8.8 meses (95% IC, 7.6 – 9.2) en el brazo de la combinación con pembrolizumab frente a 4.9 meses (95% IC, 4.7 – 5.5) en el grupo de la combinación de placebo, con una HR de 0.52 (95% IC, 0.43 – 0.64; $P < 0.001$).

El beneficio de la combinación con pembrolizumab en la SG se observó en todos los subgrupos analizados, incluyendo todos los grupos incluidos como estratificación: hábito tabáquico, tipo de platino empleado y expresión de PD-L1.

De acuerdo con la expresión de PD-L1, la combinación de pembrolizumab y quimioterapia demostró beneficio en los casos de alta expresión de PD-L1 $\geq 50\%$, HR 0.42 (0.26–0.68), todos los pacientes con cualquier tipo de expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$), HR 0.47 (0.34–0.66), e, incluso los pacientes sin expresión (PD-L1 $< 1\%$), alcanzaron un beneficio muy significativo, HR 0.59 (0.38–0.92). De acuerdo con estos resultados, en aquellos casos con alta expresión de PD-L1 los pacientes tienen dos opciones de tratamiento: pembrolizumab en monoterapia o en combinación con la quimioterapia, de forma que la decisión de una u otra alternativa puede basarse en función de factores clínicos del paciente y de la enfermedad y de las expectativas del propio paciente.

Por tanto, a pesar del beneficio obtenido con la combinación de pembrolizumab y quimioterapia en todos los grupos con diferente expresión de PD-L1, se recomienda la realización del estudio de la expresión de PD-L1 en todos los pacientes que van a iniciar el tratamiento de primera línea.

La combinación de pembrolizumab y quimioterapia presenta un perfil de seguridad que es el esperado con este tipo de tratamientos, no aumenta de forma significativa, no deteriora la calidad de vida y es manejable clínicamente.

El análisis de la calidad de vida del KEYNOTE-189 demostró que la proporción de pacientes que obtienen una mejoría del estado global de salud es numéricamente superior con pembrolizumab + pemetrexed-platino a la semana 21 vs. tratamiento con pemetrexed-platino (30,1% vs 22,5% respectivamente).

El tratamiento con pembrolizumab se administra a una dosis fija de 200 mg en una infusión de 30 minutos cada 3 semanas hasta un máximo de 35 ciclos (los 4 primeros ciclos de pembrolizumab se administrarían junto con pemetrexed más platino, y los 31 restantes junto con pemetrexed de mantenimiento, que se administraría hasta progresión o toxicidad inaceptable).

Por todo ello, como se ha demostrado en el estudio KEYNOTE-189, dado que pembrolizumab cuando se combina con la quimioterapia tiene un beneficio muy significativo en supervivencia y un perfil óptimo de seguridad, esta combinación debe considerarse como la primera opción terapéutica en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso metastásico que no tienen mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK y que son candidatos a un doblete de quimioterapia.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de pembrolizumab (KEYTRUDA®) en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan aberraciones tumorales genómicas en EGFR o ALK.

7. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales 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 International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- ² Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Report card. Las “Notas” de 2015 del cáncer de pulmón: situación del tumor en España. 2015. <http://gecp.org/wp-content/uploads/2015/11/Report-Card-Lung-Cancer.pdf>.
- ³ Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1165-1174. doi:10.1016/S1470-2045(13)70442-X.
- ⁴ Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(11):847-857.
- ⁵ Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(Supplement 5):V1-V27.
- ⁶ García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):1020-1029.
- ⁷ Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-1639.
- ⁸ Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-135.
- ⁹ 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. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-1550.
- ¹⁰ Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-1833.
- ¹¹ Apetoh L, Ladoire S, Coukos G, Ghiringhelli F. Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure? *Ann Oncol*. 2015; 26: 1813–23.
- ¹² Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2018-28.
- ¹³ Hui R, Garon E, Goldman J, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. *Ann Oncol*. 2017; 28:874-881.
- ¹⁴ Gadgeel SM, Stevenson JP, Langer CJ, et al. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study. *Lung Cancer*. 2018;125:273-281.
- ¹⁵ Yang JC, Gadgeel SM, Sequist LVD, et al. Brief Report: Pembrolizumab in Combination With Erlotinib or Gefitinib as First-Line Therapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With Sensitizing EGFR Mutation. *J Thorac Oncol*. 2018 Dec 4. pii: S1556-0864(18)33506-8. doi: 10.1016/j.jtho.2018.11.028. [Epub ahead of print].
- ¹⁶ Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncology*. 2016; 17: 1497-1508.
- ¹⁷ Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14:124-129.

-
- ¹⁸ Tomasini P, Barlesi F, Mascaux C, Greillier L. Pemetrexed for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer: latest evidence about its extended use and outcomes. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2016; 8: 198-208.
- ¹⁹ Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078-2092.
- ²⁰ 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.
- ²¹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer. Version 2.2019 – November 21, 2018
- ²² Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018. doi:10.1093/annonc/mdy275
- ²³ Garassino MC, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel SM, et al. Health-related quality of life (HRQoL) in the KEYNOTE-189 study of pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + pemetrexed (pem) + platinum (plt) for metastatic NSCLC. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36: 9021-9021.
- ²⁴ Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2018 Nov 17. doi: 10.1007/s12094-018-1978-1.
- ²⁵ 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;26:3543-3551.
- ²⁶ Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:2895-2902.
- ²⁷ Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-2550.
- ²⁸ Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: Results from a randomised phase III trial (AVAL). *Ann Oncol*. 2010;21:1804-1809.
- ²⁹ Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378:2288-2301.
- ³⁰ Papadimitrakopoulou V, Cobo M, Bordoni R, et al. IMPOWER132: PFS and safety results with 1L Atezolizumab + Carboplatin/Cisplatin + Pemetrexed in stage IV Non-Squamous NSCLC. *IASLC 19th World Conference on Lung Cancer* 2018; OA05.07.
- ³¹ Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2093-2104.
- ³² Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015;26:1547-73.
- ³³ Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28: 2340–2366.
- ³⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Pembrolizumab (Keytruda). 2018. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html.