

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Pembrolizumab (Keytruda®) para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con una proporción de marcador tumoral igual o superior al 50%.

1. RESUMEN

El carcinoma de pulmón (CP) es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial¹. En nuestro país, la mortalidad por CP ha ido aumentando desde la década de los 50, llegando a registrarse 21.118 muertes en 2012. En ese mismo año, en España se diagnosticaron 26.715 nuevos casos de cáncer de pulmón, de los que el 80-85% se corresponden con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o de célula no pequeña. Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), y presentan muy mal pronóstico como refleja la tasa de supervivencia a 5 años del 10-13% en estadios avanzados e inferior al 5% en metastásicos².

Si se tiene en cuenta que tanto la incidencia como la mortalidad van a continuar aumentando de forma casi paralela en los próximos 10 años, queda patente la magnitud del problema sanitario, social y económico del CPNM^{3,4}. 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.

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 platinos. En general se recomienda la utilización de cisplatino en lugar de carboplatino puesto que se obtiene una mayor tasa de respuesta objetiva (30% frente a 24% respectivamente)⁵, salvo que exista alguna contraindicación para el uso de cisplatino circunstancia que puede ocurrir en un 30-40% de pacientes. 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 global⁶.

En caso de pacientes con histología no escamosa la recomendación actual incorpora la utilización de pemetrexed o combinar bevacizumab con quimioterapia basada en platino⁷. 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^{8,9}. 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 línea¹⁰. Sin embargo, hasta ahora no existía ningún tratamiento de inmunoterapia disponible para los pacientes con CPNM avanzado sin tratamiento previo como opción de primera línea.

En este informe se va a analizar la indicación aprobada de **pembrolizumab, KEYTRUDA®**, para el tratamiento de pacientes con CPNM en ausencia de alteraciones genéticas de EGFR o ALK y con expresión de PD-L1 en una proporción de marcador tumoral igual o superior al 50%.

2. TÍTULO: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con una proporción de marcador tumoral igual o superior al 50%.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: abril 2017

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

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Tratamiento en primera línea de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con una proporción de marcador tumoral igual o superior al 50% y que no presenten mutaciones en 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

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 experimentado.

4.1.9. Presentaciones y precios.

Pembrolizumab está disponible en viales de 50 mg como polvo liofilizado para solución para infusión. Después de la reconstitución la solución contiene 25 mg de pembrolizumab por cada ml.

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

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 melanoma, en cáncer de cabeza y cuello y en cáncer de pulmón avanzado por diferentes agencias reguladoras.

Melanoma:

FDA: 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 del melanoma avanzado (metastático o irresecable) en adultos.

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 recurrente o metastático para pacientes que hayan progresado durante o tras el tratamiento con quimioterapia basada en platino.

CPNM:

FDA: La FDA aprobó la indicación de pembrolizumab el 24 de Octubre de 2016 para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastático 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.

Además, el 24 de Octubre de 2016 la FDA amplió la indicación de pembrolizumab para pacientes con CPNM metastático 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.

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm526430.htm>

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 metastático 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 metastático en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales.

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

Se debe seleccionar a los pacientes con CPNM para el tratamiento, de acuerdo a la expresión tumoral de PD-L1 confirmada mediante una prueba validada (ver sección 5.1 de ficha técnica)¹¹.

Posología

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

La dosis recomendada de pembrolizumab es:

- 200 mg para CPNM que no ha sido tratado previamente con quimioterapia (primera línea).
- 2 mg/kg para CPNM que ha sido tratado previamente con quimioterapia (segunda o tercera línea) o para melanoma.

Los pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. 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). 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 los resultados del ensayo pivotal fase III KEYNOTE-024 que compara una dosis fija de pembrolizumab, de 200 mg cada 3 semanas, con el tratamiento estándar

consistente en quimioterapia basada en platino¹². En el estudio fase I KEYNOTE-001, 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-024 que evaluó si pacientes que expresan 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.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

KEYNOTE-001

El KEYNOTE-001 fue un estudio fase I, multicéntrico, abierto en pacientes con melanoma metastásico o localmente avanzado, cáncer de pulmón no microcítico y tumores sólidos avanzados¹³.

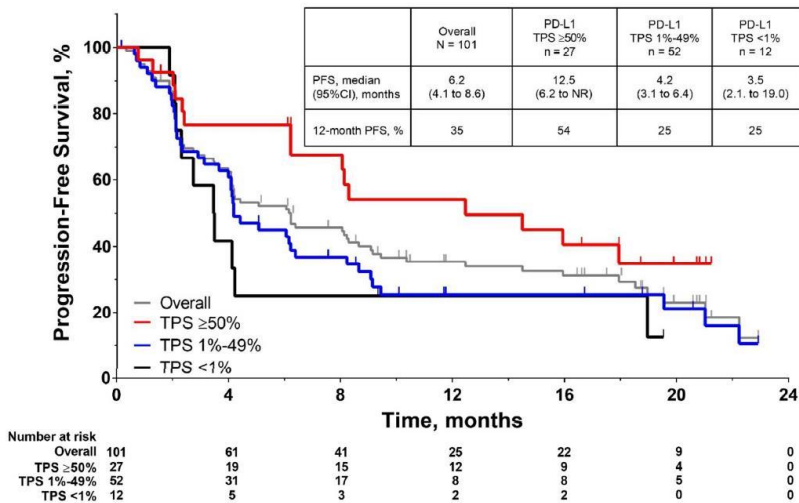
Se incluyeron más de 1000 pacientes, de los que 550 correspondían a pacientes con CPNM situados entre las cohortes C y F. De estos enfermos con CPNM, 101 pacientes no habían recibido tratamiento previo y fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab 2 mg/kg cada tres semanas, 10 mg/kg cada tres semanas o 10 mg/kg cada dos semanas. El objetivo principal de este estudio fue la TRO (Tasa de Respuesta Objetiva) por RECIST 1.1 valorada por un comité central independiente.

Los objetivos secundarios fueron la TRO basada en criterios de respuesta inmune (irRC) evaluados por el investigador, la tasa de control de la enfermedad, la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en RECIST 1.1 e irRC, la supervivencia global (SG), la seguridad y el perfil de efectos adversos.

Se observó que un **78.2% de los 101 pacientes aleatorizados tenían expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, de los cuales el 26.7% tenían un nivel de expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ y el 51.4% mostraron niveles del 1% al 49%**. Hay que señalar que el estado de PD-L1 no pudo ser evaluado en 10 de los 101 pacientes incluidos en la cohorte de pacientes con CPNM de primera línea. En el momento de análisis de los datos presentados a continuación (18 de septiembre de 2015) la mediana de duración de seguimiento fue de 22.2 meses (rango, 17.8-30.5)¹⁴.

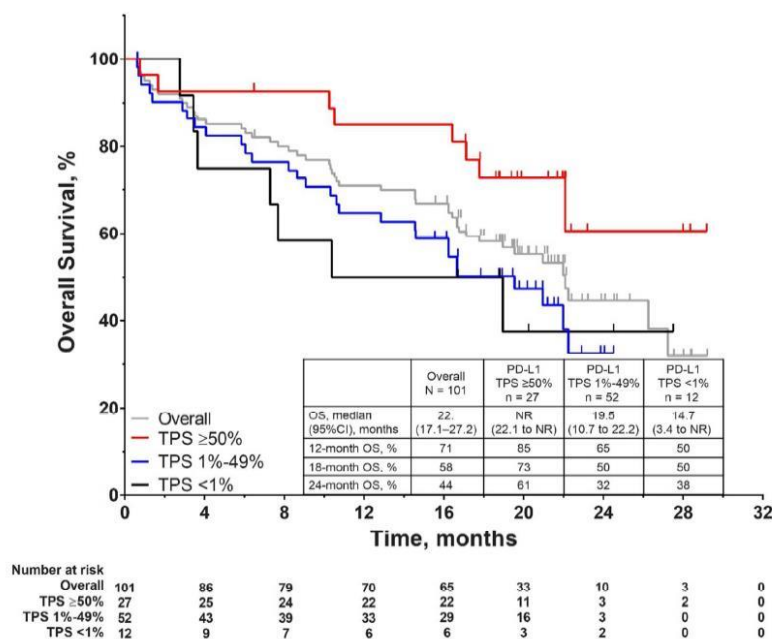
La TRO para todos los pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue 27% (27/101, IC 95% 18-37) y la mediana de supervivencia global fue 22.1 meses (IC 95%, 17.1-27.2). El tiempo hasta la respuesta observado fue de 2.2 meses y la mediana de duración de la respuesta fue 19.0 meses. Sin embargo, se observó **una clara correlación entre el nivel de expresión tumoral de PD-L1 (TPS) y la respuesta al tratamiento con pembrolizumab**, tanto en términos de TRO como en SLP y SG. Así, la TRO fue del 51.9% (14/27, IC 95% 32%-71%) en pacientes con PD-L1 TPS $\geq$ 50% en comparación con el 27% obtenido en la población global. La SLP fue 6.2 meses (IC 95% 4.1-8.6) en la población total y 12.5 meses (IC 95% 22.1 a no alcanzado) en los pacientes con PD-L1 TPS $\geq$ 50% (Figura 1).

Figura 1: Supervivencia Libre de progresión de pembrolizumab en función de los niveles de expresión de PD-L1 (Población sin tratamiento previo de quimioterapia)



Además, la mediana de SG fue 14.7 meses en la población PD-L1 negativa (TPS<1%) frente a los 19.5 meses obtenidos en pacientes con PD-L1 TPS 1-49% y aún no se había alcanzado en el momento de análisis del estudio (22.2 meses) en la población con PD-L1 TPS $\geq$ 50% (Figura 2).

Figura 2: Supervivencia global de pembrolizumab en función de los niveles de expresión de PD-L1 (Población sin tratamiento previo de quimioterapia)



Con respecto a la seguridad, el estudio KEYNOTE-001 mostró un perfil favorable de seguridad de pembrolizumab observándose efectos adversos de grado 3-4 en un 11.9% de los pacientes.

En conclusión, los resultados del estudio KEYNOTE-001 demuestran la existencia de respuestas duraderas con supervivencias muy prometedoras a largo plazo al tratamiento con pembrolizumab y con un perfil de seguridad manejable, especialmente en pacientes con CPNM que no han recibido tratamiento previo y presentan una elevada expresión tumoral de PD-L1 (TPS≥50%). Estos datos sentaron las bases para la puesta en marcha del estudio KEYNOTE-024.

KEYNOTE-024

El estudio KEYNOTE-24 es un ensayo fase III aleatorizado comparativo de pembrolizumab frente a quimioterapia basada en platino en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que no hayan recibido tratamiento previo, que expresen altos niveles de PD-L1 en base al test de Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, considerándose elevada una proporción de marcador tumoral (TPS) superior o igual al 50% de las células tumorales, y que no presenten alteraciones genéticas en EGFR o ALK.

Diseño del estudio:

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: KEYNOTE-024

Referencia.

Resumen del ensayo: Estudio que tiene como objetivo estudiar la eficacia y seguridad de pembrolizumab comparado con quimioterapia basada en platino en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con expresión elevada de PD-L1 (test de Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), considerándose como tal una proporción de PD-L1 igual o superior al 50% de células tumorales, que no hayan recibido un tratamiento sistémico previo, y que no presenten alteraciones genéticas en EGFR o ALK.

Tipo de ensayo clínico: ensayo fase III, abierto, multicéntrico, mundial, aleatorizado y de diseño adaptativo que compara la administración de pembrolizumab por vía intravenosa (IV) frente a quimioterapia basada en platino en sujetos con CPNM localmente avanzado o metastásico que expresen altos niveles de PD-L1 y que no hayan recibido un tratamiento sistémico previo.

Nº de pacientes: Un total de 1934 pacientes accedieron al estudio, entre ellos 1729 proporcionaron muestras para inmunohistoquímica. El nivel de expresión de PD-L1 pudo determinarse en 1653 pacientes, de los cuales 500 (30.2%) presentaron una proporción de marcador tumoral igual o superior al 50% de células tumorales. 305 pacientes cumplían los criterios de inclusión y fueron aleatorizados en el estudio:

- 154 pacientes fueron asignados al grupo de pembrolizumab.
- 151 pacientes fueron asignados al grupo de quimioterapia basada en platino, de los cuales 150 recibieron tratamiento.

Los pacientes fueron aleatorizados mediante los sistemas interactivos de aleatorización de pacientes IVRS/IXRS para realizar una aleatorización centralizada, en una proporción 1:1 y se estratificaron según la región (Asia oriental frente al resto), la Escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 frente a 1) y la histología tumoral (escamoso frente a no escamoso) antes de la aleatorización.

El tratamiento de quimioterapia basada en platino, así como la dosis de administración, fue definido para cada paciente por el investigador antes de la aleatorización.

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

Pembrolizumab fue administrado en una dosis fija de 200mg en una infusión de 30 minutos cada 3 semanas.

Las opciones de tratamiento quimioterápico aceptadas en el ensayo incluyeron 4-6 ciclos cada 21 días de las siguientes combinaciones de fármacos:

- o Pemetrexed 500mg/m² y carboplatino AUC 5 ó 6 el primer día de cada ciclo
- o Pemetrexed 500mg/m² y cisplatino 75mg/m² el primer día de cada ciclo
- o Paclitaxel 200mg/m² y carboplatino AUC 5 ó 6 el primer día de cada ciclo
- o Gemcitabina 1250mg/m² días 1 y 8 de cada ciclo, y carboplatino AUC 5 ó 6 el primer día de cada ciclo
- o Gemcitabina 1250mg/m² días 1 y 8 de cada ciclo, y cisplatino 75mg/m² el primer día de cada ciclo

La terapia de mantenimiento con pemetrexed se permitió en pacientes con CPNM no escamoso.

Duración del tratamiento: Se determinó que el tratamiento con pembrolizumab o quimioterapia basada en platino continuaría hasta los dos años o menos en caso de progresión de la enfermedad documentada, acontecimiento adverso inaceptable o decisión del investigador o del paciente.

Por protocolo, los pacientes que progresaban en el brazo de quimioterapia podían cruzar al brazo de pembrolizumab.

- Objetivos:

- objetivo principal

El objetivo principal del ensayo fue la supervivencia libre de progresión (SLP), en base a criterios RECIST 1.1 valorados por un radiólogo independiente, en sujetos con CPNM metastásico con elevada expresión de PD-L1 (TPS ≥50%) tratados en primera línea con pembrolizumab en comparación con doblete de quimioterapia basada en platino.

- objetivos secundarios

- Comparar la Supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) en pacientes con CPNM metastásico con elevada expresión de PD-L1 (TPS ≥50%) tratados en primera línea con pembrolizumab frente al doblete de quimioterapia basada en platino. La SG representa el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte del paciente por cualquier causa. La TRO refleja el porcentaje de pacientes con una respuesta completa o parcial confirmada según criterios RECIST 1.1.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de pembrolizumab en pacientes con CPNM metastásico con alta expresión de PD-L1 tratados en primera línea con pembrolizumab.

La valoración de las respuestas tumorales se realizó cada 9 semanas mediante pruebas de imagen radiológicas.

Se realizó un análisis de subgrupos pre-especificado por edad, género, ECOG, región, tabaquismo, metástasis cerebrales e histología.

- objetivos terciarios

- Evaluar la duración de la respuesta (DR), definida como el tiempo transcurrido desde que se documenta por primera vez una respuesta completa o parcial hasta que se observa progresión de la enfermedad según criterios RECIST 1.1.
- Evaluar la SLP, la DR y la TRO por criterios de respuesta inmune (irRC) valoradas por el investigador.

- Determinar la SLP2, definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la progresión de la enfermedad con la siguiente línea de tratamiento o la muerte por cualquier causa.
- Evaluar los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud desde la situación basal, comparando la población que recibió tratamiento con pembrolizumab con el grupo que recibió quimioterapia.
- Evaluar firmas genómicas que permitan predecir la respuesta en los sujetos tratados con pembrolizumab.

- Variables:

-variable principal

Supervivencia libre de progresión (SLP)

-variables secundarias

Supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO)

Toxicidad

-variables terciarias

Duración de la respuesta (DR),

SLP, la DR y la TRO por criterios de respuesta inmune (irRC) valoradas por el investigador

SLP2, definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y la progresión de la enfermedad con la siguiente línea de tratamiento o la muerte por cualquier causa

Calidad de vida.

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Criterios de inclusión: diagnóstico confirmado mediante histología o citología de CPNM en estadio IV, sin alteraciones genéticas en EGFR o ALK, no haber recibido tratamiento previo con quimioterapia sistémica para el CPNM metastásico, enfermedad medible según criterios RECIST 1.1, edad mínima de 18 años, esperanza de vida mínima de tres meses, ECOG 0-1 y presentar una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$.

Criterios de exclusión: Tratamiento previo con un anti PD-1/PD-L1 o con quimioterapia citotóxica sistémica, metástasis activas del SNC, enfermedad autoinmune que requiriera corticoides, trastorno psiquiátrico o por abuso de sustancias, mujeres embarazadas o lactantes, infecciones activas e historia de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial.

- Análisis estadístico

Se empleó el método de Kaplan-Meier para realizar la estimación de las curvas de SG y SLP. Las diferencias de SG y SLP entre los grupos de pembrolizumab y de quimioterapia 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 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.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

La principal fortaleza del estudio es la posibilidad de identificar un grupo de pacientes con CPNM donde pembrolizumab es superior a la quimioterapia que era el tratamiento estándar, mediante la expresión de PD-L1 $\geq 50\%$. Este estudio confirma el desarrollo clínico de pembrolizumab en relación con la expresión de PD-L1 y con independencia del tipo histológico, y es consistente con los resultados de los estudios previos KEYNOTE-001 y KEYNOTE-010.

Es evidente que el objetivo primario de SLP es muy ambicioso, de forma que si se cumple, como así ha sido, la relevancia del estudio es muy importante ya que puede cambiar el paradigma de tratamiento en primera línea. Los datos de supervivencia global deben tener un seguimiento más prolongado para ser analizados de forma consistente. Por otra parte, existe un cruzamiento de tratamiento de los grupos que puede influir sobre los resultados finales de la supervivencia.

Aunque se trata de un estudio abierto, ya que no sería posible hacerlo ciego dadas las características de los tratamientos, todos los equipos de análisis y de reporte de resultados se mantuvieron ciegos a las asignaciones de tratamiento. Además, tanto la variable principal, SLP, como la evaluación de la respuesta, fueron evaluados por un comité independiente, lo que da solidez y valor a los resultados obtenidos al evitar la variabilidad relacionada con los criterios de cada investigador.

No existen desequilibrios significativos entre las características basales de los dos grupos de tratamiento. El estudio incluye pacientes adultos, de todas las histologías y con una proporción mayor de fumadores y exfumadores. La estratificación por región (Asia oriental frente al resto), Escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 frente a 1) e histología (escamoso frente a no escamoso) permite un análisis homogéneo de los resultados.

La principal debilidad del estudio puede ser la hiperselección de pacientes, ya que los pacientes tienen que pasar una serie de filtros que pueden generar un grupo de máxima calidad clínica. Así, hay una primera selección por aquellos pacientes donde la expresión de PD-L1 no pudo ser realizada por diferentes causas, por otra parte de los 500 pacientes candidatos por tener alta expresión de PD-L1 solo 305 cumplieron los criterios de selección. Este último punto puede ser especialmente relevante para pacientes de la vida real donde las condiciones pueden no ser tan óptimas como las planteadas en el estudio, por ejemplo, pacientes con ECOG 2 o con metástasis cerebrales activas.

La otra debilidad reseñable es que el tiempo de tratamiento con pembrolizumab fue limitado a dos años como máximo y actualmente se desconoce si estos enfermos que alcanzan un beneficio deben ser tratados de forma continua.

Resultados del estudio:

Un total de 1934 pacientes en 142 centros distribuidos en 16 países fueron valorados para su inclusión en el estudio, de los cuales 1729 enviaron muestras para determinación de PD-L1. De los 1653 pacientes en cuyas muestras se pudo determinar la expresión de PD-L1, 500 (30.2%) presentaron una proporción de PD-L1 superior o igual al 50% de las células tumorales. Entre el 19 de Septiembre de 2014 y el 29 de Octubre de 2015 un total de 305 pacientes en 102 centros cumplieron los criterios de inclusión y fueron asignados aleatoriamente al grupo de pembrolizumab (154 pacientes) o al de quimioterapia (151). En el grupo de quimioterapia el protocolo de tratamiento más común fue carboplatino con pemetrexed (67 pacientes), un paciente retiró su consentimiento antes de recibir el tratamiento asignado y 46 pacientes recibieron terapia de mantenimiento con pemetrexed.

Tanto las características demográficas como las características basales de la enfermedad de los pacientes estuvieron repartidas de manera equivalente entre ambos brazos de tratamiento como se muestra en la tabla 2. Sería preciso resaltar que en el grupo de pacientes tratado con quimioterapia hay un porcentaje mayor de pacientes no fumadores que el brazo de pembrolizumab (12.6% frente a 3.2%) y que el brazo de pembrolizumab incluye mayor número de pacientes con metástasis cerebral (11.7% frente a 6.6%). Sin embargo estas diferencias no son significativas.

Tabla 2: Características de los pacientes incluidos en el estudio

Características de los pacientes ^a n (%)	PEMBROLIZUMAB 200 mg C3S (n=154)	Quimioterapia (n=151)
Mediana de edad, años (intervalo)	64.5 (33–90)	66.0 (38–85)
Hombre	92 (59.7)	95 (62.9)
Región		
Este de Asia	21 (13.6)	19 (12.6)
Fuera del Este de Asia	133 (86.4)	132 (87.4)
PS ECOG ^b		
0	54 (35.1)	53 (35.1)
1	99 (64.3)	98 (64.9)
Tabaquismo		
Fumador	34 (22.1)	31 (20.5)
Ex fumador	115 (74.7)	101 (66.9)
Nunca fumador	5 (3.2)	19 (12.6)
Histología		
Escamosa	29 (18.8)	27 (17.9)
No escamosa	125 (81.2)	124 (82.1)
Metástasis cerebral	18 (11.7)	10 (6.6)
Terapia neoadyuvante sistémica previa	3 (1.9)	1 (0.7)
Terapia adyuvante sistémica previa	6 (3.9)	3 (2.0)

Los resultados de superioridad tanto en SLP como en SG observados en el segundo análisis interino del estudio KEYNOTE-024, llevaron al comité independiente central a decidir la interrupción del reclutamiento y dar la opción a todos los pacientes del brazo de quimioterapia de iniciar tratamiento con pembrolizumab.

En el momento de análisis de datos, la **mediana de seguimiento era de 11.2 meses**, con un rango comprendido entre 6.3 y 19.7 meses, el **48.1% de los pacientes asignados al brazo de pembrolizumab y el 10% de los asignados al grupo de quimioterapia aún estaban recibiendo tratamiento**. La mediana de duración de tratamiento fue de 7 meses (rango, día 1 a 18.7 meses) en el brazo de pembrolizumab y de 3.5 meses (rango, día 1 a 16.8 meses) en el brazo de quimioterapia.

Hay que destacar que en el brazo de quimioterapia 66 pacientes (43.7%) recibieron tratamiento con pembrolizumab tras mostrar progresión de la enfermedad, entre ellos el 57.6% aún estaba recibiendo pembrolizumab en el momento de análisis de los datos (9 de Mayo de 2016).

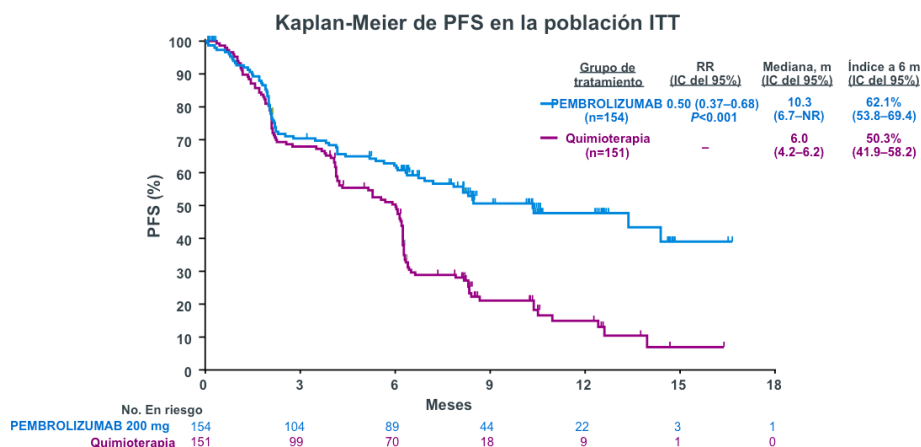
Estos resultados fueron presentados por primera vez en el Congreso ESMO de 2016¹⁵.

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio:				
Referencia:				
Variable	Fármaco/Régimen en investigación	Fármaco/Régimen control	p	HR
Variable principal -Supervivencia libre de progresión	10.3 IC95%= 6.7-no alcanzado	6 IC95%= 4.2-6.2	p<0.001	0.5 IC95%=0.37 a 0.68
Variables secundarias Supervivencia global	Mediana no alcanzada	Mediana no alcanzada	P< 0.005	0.6 IC95%= 0.41 a 0.89
Supervivencia global (% a los 6 meses)	80.2 % IC95%= 72.9 a 85.7	72.4% IC95%= 64.5 a 78.9		
Tasa de respuesta objetiva (TRO)	44.8% IC95%= 36.8 a 53	27.8% IC95%= 20.8 a 35.7		

Supervivencia libre de progresión (SLP)

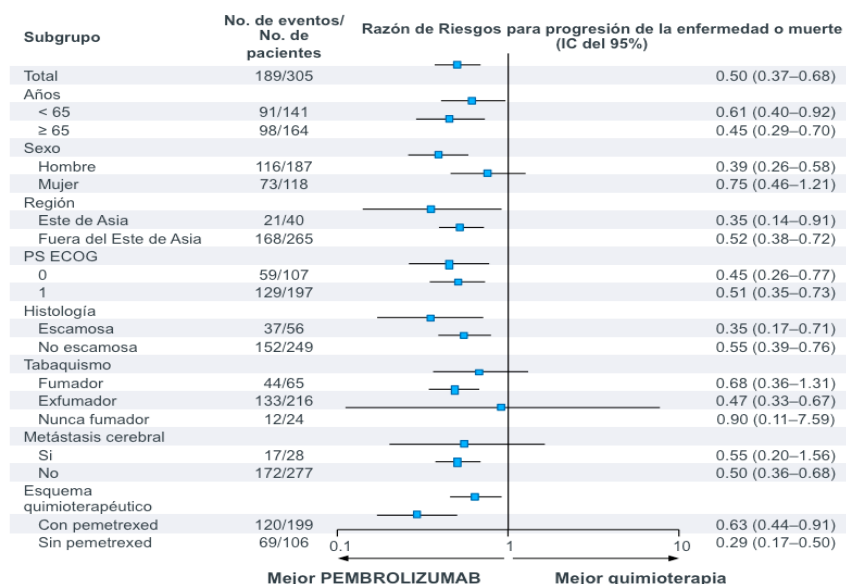
En la población total del estudio, la **mediana de SLP fue 10.3 meses (IC 95%, 6.7 hasta no alcanzado) en pacientes tratados con pembrolizumab y 6.0 meses (IC 95%, 4.2 a 6.2) en los tratados con quimioterapia**. El porcentaje de pacientes vivos y sin signos de progresión tumoral tras 6 meses de tratamiento fue de **62.1% (IC 95%, 53.8 a 69.4) y 50.3% (IC 95%, 41.9 a 58.2) en los grupos de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente**. La SLP fue significativamente mayor en el brazo de pembrolizumab en comparación con el de quimioterapia, **HR: 0.5 (IC 95%, 0.37 a 0.68, p<0.001)**, como puede observarse en la figura 3.

Figura 3: Supervivencia Libre de progresión de pembrolizumab frente a quimioterapia (ITT)



El beneficio en términos de SLP se observó en todos los subgrupos analizados en la rama de pembrolizumab en comparación con la de quimioterapia (tabla 4). Únicamente se evidenció ausencia de beneficio en los pacientes nunca fumadores si bien se trataba de una población de 24 enfermos. En algunos subgrupos se observaron diferencias en la magnitud de beneficio. Así, en el grupo de mujeres o en los tratados con quimioterapia basada en pemetrexed se encontró un beneficio menor mientras que en los mayores de 65 años, en los asiáticos o en los exfumadores se vio un beneficio mayor. Es evidente que no se pueden extraer conclusiones dados los tamaños muestrales y que pueden ser variables sujetas a otros factores. Sí que merece la pena resaltar que el beneficio de pacientes con metástasis cerebrales fue similar al que obtuvieron los que no tenía esta afectación.

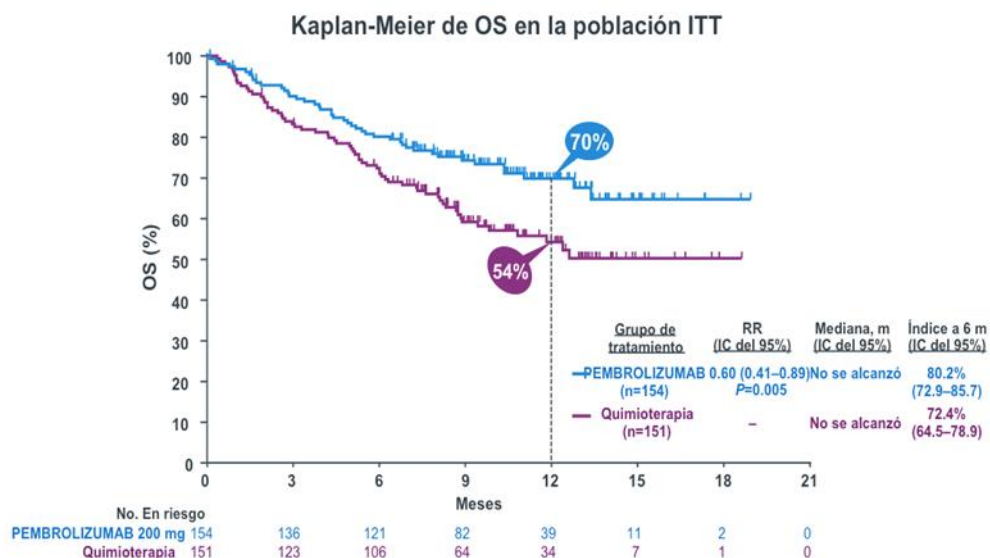
Tabla 4: Análisis de subgrupos para la Supervivencia libre de progresión (SLP) en todos los pacientes



Supervivencia global (SG):

La tasa de supervivencia global estimada a los 6 meses fue de 80.2% (IC 95%, 72.9 a 85.7) en la rama de pembrolizumab y de 72.4% (IC 95%, 64.5 a 78.9) en la de quimioterapia. A un año, las tasas de supervivencia fueron del 70% en los pacientes tratados con pembrolizumab frente al 54% observado en la rama de quimioterapia. La mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los brazos en el momento del análisis, sin embargo, la SG fue significativamente mayor en el grupo de pembrolizumab que en el de quimioterapia, HR: 0.6 (IC 95%, 0.41 a 0.89, $p<0.005$) (Figura 4), incluso considerando el 43.7% de pacientes asignados al brazo de quimioterapia que pasaron a recibir pembrolizumab dentro del estudio.

Figura 4: Supervivencia global de pembrolizumab frente a quimioterapia (ITT)



Tasa de respuesta objetiva (TRO):

La tasa de respuesta objetiva se evaluó siguiendo los criterios RECIST 1.1, siendo de 44.8% (IC 95%, 36.8 a 53.0) en el grupo de pembrolizumab y de 27.8% (IC 95%, 20.8 a 35.7) en el de quimioterapia (tabla 5). La mediana de tiempo de respuesta fue de 2.2 meses en ambos grupos. La mediana de duración de la respuesta no se alcanzó en la rama de pembrolizumab (rango, 1.9+ a 14.5+) y fue de 6.3 meses en el grupo de quimioterapia (rango, 2.1+ a 12.6+). (El signo de sumar indica que aún se observaba respuesta en el momento del análisis).

Tabla 5: Tasa de respuesta objetiva de pembrolizumab frente a quimioterapia (ITT)

Variable	Pembrolizumab Group (N=154)	Chemotherapy Group (N=151)
Objective response†		
No. of patients	69	42
% (95% CI)	44.8 (36.8 to 53.0)	27.8 (20.8 to 35.7)
Time to response — mo‡		
Median	2.2	2.2
Range	1.4 to 8.2	1.8 to 12.2
Duration of response — mo‡§		
Median	NR	6.3
Range	1.9+ to 14.5+	2.1+ to 12.6+

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

Como se ha comentado previamente, se trata de un ensayo fase III aleatorizado 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 de todos los tipos histológicos, 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 región, estado funcional e histología que permite un análisis preestablecido de subgrupos.

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-024 es muy relevante, ya que los resultados muestran por primera vez cómo un subgrupo de pacientes con CPNM avanzado con expresión de PD-L1 igual o superior al 50%, sin presencia de mutaciones de EGFR o ALK, que presentan buen estado general, obtienen mayor beneficio con el tratamiento de pembrolizumab que con un doblete de platino, tratamiento considerado estándar hasta la actualidad. Este beneficio se obtiene en SLP, en TRO, posiblemente en SG, aunque para confirmar este parámetro hay que esperar un seguimiento más prolongado, y en perfil de seguridad. Este hecho, puede significar un cambio de paradigma en el tratamiento de primera línea de CPNM para este subgrupo de pacientes definido previamente.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Hasta el momento, dado lo reciente de los resultados del KEYNOTE-024 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 como consecuencia de los resultados del estudio KEYNOTE-024.

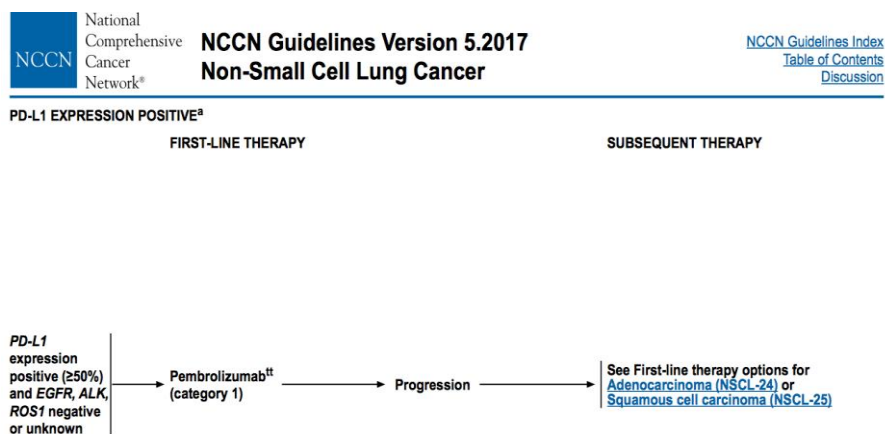
- **FDA:** aprobó la indicación de pembrolizumab el 24 de Octubre de 2016 para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores presenten expresión elevada del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) determinada con el test aprobado por la FDA (pharmDx PD-L1 IHC 22C3), considerándose 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.

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm526430.htm>

- **EMA:** 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.

Entre las principales guías de práctica clínica, las guías de la NCCN son las únicas que han incorporado esta indicación, ya que se trata de unas guías de renovación constante por lo que incorporan de forma inmediata las nuevas aprobaciones. Conceden un nivel de evidencia 1 a esta indicación¹⁶.

Figura 5: Recomendación de la guía NCCN como tratamiento de primera línea



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)¹⁷. 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 quimioterapia¹⁸. 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 escamosa¹⁹. 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 global²⁰. 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 no consideran el empleo de bevacizumab en el brazo control de quimioterapia, como ha ocurrido en el presente estudio KEYNOTE-024.

En el caso del tipo histológico de carcinoma escamoso o epidermoide, no se han producido avances significativos, y el tratamiento estándar es un doblete de platino con gemcitabina o vinorelbina o taxanos, con las medianas de supervivencia previamente señaladas, inferiores al año. Recientemente, se ha autorizado en este tipo de pacientes con carcinoma escamoso avanzado la combinación de cisplatino y gemcitabina con un anticuerpo anti-EGFR, necitumumab, tras los resultados positivos del estudio Squire. No obstante, el beneficio en supervivencia global es discreto con 11,5 meses de supervivencia frente a los 9,9 meses de la quimioterapia sola, HR 0,84 (IC 95% 0,74; 0,96), p=0,012). Si a esto se añade que necitumumab incrementa la toxicidad, la incorporación de esta combinación en el futuro próximo parece cuestionable.

En los últimos años, tanto nivolumab como pembrolizumab han alcanzado su indicación como tratamiento tras la progresión a la quimioterapia de primera línea en pacientes con CPNM avanzado. Actualmente, muchos ensayos están analizando 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 pero todavía no se tienen resultados concluyentes. Solo el estudio KEYNOTE-021, ensayo fase II aleatorizado, ha demostrado un beneficio significativo 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)²¹. Por ello, la FDA está revisando esta indicación y un estudio fase III está explorando esta combinación con pemetrexed y cisplatino o carboplatino frente a la quimioterapia sola (NCT02578680).

Además del estudio KEYNOTE-024, otro estudio ha comparado la eficacia de nivolumab frente a quimioterapia como opción de tratamiento de primera línea, el denominado estudio CheckMate 026. Sin embargo, este estudio que seleccionó pacientes con tumores que presentaban una expresión de PD-L1 igual o superior al 5%, ha resultado negativo.

Por tanto, actualmente la única opción de tratamiento inmunológico para los pacientes CPNM sin tratamiento previo la constituye pembrolizumab.

Las principales diferencias y ventajas que ofrece pembrolizumab 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:

- **En esta indicación pembrolizumab es una terapia guiada por un biomarcador, la expresión de PD-L1 igual o mayor al 50% mientras que la quimioterapia no está dirigida a una población específica.**

Esta posibilidad de selección de los pacientes que pueden beneficiarse significativamente con respecto a la quimioterapia convencional permite contribuir al uso racional del tratamiento, incrementado eficacia y reduciendo toxicidad. Por este motivo, se está desarrollando la identificación de la expresión de PD-L1 de forma asistencial en los centros hospitalarios.

- **Pembrolizumab aporta un beneficio muy significativo sobre la supervivencia que aporta la quimioterapia.**

Al año de seguimiento, aproximadamente el 70% de pacientes tratados con pembrolizumab permanecen vivos frente un 54 % del grupo tratado con la quimioterapia.

A pesar del elevado cruzamiento del brazo de la quimioterapia al tratamiento con pembrolizumab (44%), pembrolizumab demostró 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. Esto significa que el uso inicial de pembrolizumab es claramente favorable al de la quimioterapia y debería ser la opción a considerar en este grupo de pacientes seleccionados con alta expresión de PD-L1.

- **Pembrolizumab tienen un perfil de seguridad superior al de la quimioterapia por lo que la tolerabilidad de los pacientes es mayor.**

Los efectos adversos graves (grado 3-4) en pacientes con CPNM avanzado sometidos a tratamiento de primera línea fueron la mitad de frecuentes en el grupo de pembrolizumab que en el brazo de quimioterapia (26,6% vs. 53,3%).

- **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.**

A los 15 meses de tratamiento con pembrolizumab, el estado general de salud de los pacientes mejoró una media de 7 puntos sobre el estado basal y se diferenció del estándar de tratamiento de forma estadísticamente significativa en 8 puntos ($p < 0,002$).

A los 15 meses, pembrolizumab ocasionó un menor deterioro en la capacidad funcional de los pacientes así como una mejora en la mayoría de los síntomas asociados a la enfermedad.

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Pembrolizumab recibió el 24 de Octubre de 2016 la aprobación por procedimiento acelerado de la FDA para el tratamiento de 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 sistémica²².

El 27 de enero de 2017, la EMA aprobó 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.

Además, como se ha comentado previamente, en la última actualización de las NCCN (versión 5.2017), se recomienda con un nivel de evidencia máximo de categoría 1, el tratamiento en primera línea con pembrolizumab frente a las combinaciones de platino en aquellos pacientes con CPNM avanzado que no presentan mutaciones EGFR o ALK y que presentan una expresión de PD-L1 ≥ 50 .

4.5.2. Categorización

Pembrolizumab es el primer fármaco anti PD-1 aprobado por la FDA y por la EMA para el tratamiento en primera línea de CPNM metastásico.

Además, pembrolizumab, recibió la designación de “breakthrough therapy” por la FDA, designación que implica la posibilidad de inclusión del medicamento en un programa de acceso acelerado que tiene como fin agilizar el desarrollo y la evaluación de un fármaco que ha mostrado resultados prometedores para el tratamiento de pacientes con una elevada necesidad terapéutica²³.

Asimismo, su uso ha sido recomendado con el más alto nivel de evidencia (categoría 1) por las NCCN (versión 5.2017).

4.5.3. Innovación

La eficacia demostrada por pembrolizumab en este grupo de pacientes con CPNM avanzado como tratamiento de primera línea supone un cambio de paradigma en el tratamiento de esta enfermedad. Por tanto, representa una innovación muy relevante, ya que aporta un cambio radical en el tratamiento del CPNM metastásico cuyo tratamiento estándar ha sido la quimioterapia con resultados muy modestos y toxicidad reseñable. Además, esta innovación viene a través de la introducción de un tratamiento antitumoral absolutamente diferente al clásico citotóxico como es la inmunoterapia. Pembrolizumab consiste en una monoterapia en un contexto terapéutico constituido por regímenes que combinan dos o más fármacos y que frecuentemente podían incluir tratamientos de mantenimiento posterior.

Como se ha visto en los tratamientos de segunda línea, la inmunoterapia puede conseguir un grupo significativo de largos supervivientes que puede situarse alrededor del 20-30%, jamás conseguida con los tratamientos convencionales. Habrá que evidenciar si el empleo en primera línea de pembrolizumab puede también alcanzar estos resultados o incluso incrementarlos en este tipo de pacientes, lo que supone de nuevo un hecho no objetivado previamente en CPNM.

Un aspecto importante desde el punto de vista de la innovación a considerar también, es el hecho de poder identificar mediante el biomarcador PD-L1 el grupo de enfermos que se va a beneficiar significativamente del pembrolizumab.

4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

El tratamiento de pembrolizumab en primera línea está indicado en pacientes con expresión PD-L1 $\geq 50\%$. 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 21 (Garon EB, et al 2015).

Como se ha observado en numerosos estudios y metanálisis que incluían anti-PD1s/PDL1s 21,23,32–34, 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.

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

Como se ha señalado en el apartado previo, aproximadamente un 30% de los pacientes puede tener expresión elevada del PD-L1. Si se tiene en cuenta que además este estudio se ha centrado en pacientes con una serie de características donde las más importantes pueden ser el buen estado funcional, la ausencia de alteraciones genéticas de EGFR o ALK, la presencia de metástasis cerebrales controladas, la ausencia de tratamiento con corticoides a dosis altas o la presencia de enfermedades autoinmunes activas o infecciones graves, el número de pacientes candidatos a este tratamiento quedaría más reducido.

Hacer una estimación del número de enfermos sería complicado pero podría situarse alrededor del 25% de los pacientes con CPNM avanzado candidatos a tratamiento de primera línea. En España, según los datos publicados de GLOBOCAN 2012, se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón, siendo el CPNM el grupo mayoritario (85%). Aproximadamente, el 70% de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado (IIIb) o metastásico (IV) de la enfermedad. Considerando que el 80-85% de los pacientes será candidato a recibir un tratamiento en primera línea, partimos de una población de 13.000 pacientes con CPNM avanzado. Por tanto, unos 3500 pacientes podrían ser candidatos al tratamiento propuesto de primera línea con pembrolizumab.

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

Pembrolizumab ha demostrado 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. Por tanto, la no administración de este tratamiento aumentaría de forma significativa las opciones de progresión y muerte en los pacientes, privándoles de la mejor opción de tratamiento actualmente disponible

para ellos. Además, de la demostrada eficacia, pembrolizumab presenta un perfil de seguridad y de mejora de calidad de vida más favorables que la quimioterapia, lo que refuerza todavía más su indicación en primera línea.

Esto significa que el uso inicial de pembrolizumab debe ser la primera opción terapéutica a considerar en este tipo de enfermos. Por ello, sería muy recomendable que en todos los pacientes potenciales candidatos sea 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 pembrolizumab.

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en ensayos clínicos en 2.953 pacientes con melanoma avanzado o CPNM 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 (> 10%) con pembrolizumab fueron fatiga (24%), erupción (19%), prurito (17%), diarrea (12%), náuseas (11%) y artralgia (10%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas 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.

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) en ensayos clínicos (ver sección 5.1 de la ficha técnica de Keytruda®). Las directrices para el manejo de estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4 (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 de KEYTRUDA, 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 4.2 y 4.8).

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado neumonitis, incluyendo casos mortales, en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.2).

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado colitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.2). Se debe tener en cuenta el riesgo potencial de perforación gastrointestinal.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

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 ≥ 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 (ver sección 4.2).

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado nefritis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). 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 ≥ 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 (ver sección 4.2).

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.

En casos de endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario podría ser necesario el tratamiento a largo plazo con terapia hormonal sustitutiva.

Se ha notificado hipofisitis en pacientes que recibieron pembrolizumab (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.2). Se debe vigilar la función hipofisaria 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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.2).

Se han notificado trastornos del tiroides, como hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis, en pacientes que recibieron pembrolizumab y se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento; por lo 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 (ver las secciones 4.2 y 4.8). Se debe vigilar la función tiroidea y los niveles hormonales para asegurar que la terapia hormonal sustitutiva es la adecuada.

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 de KEYTRUDA, 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

En ensayos clínicos en pacientes tratados con pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, 19 (1,7%) de 1.087 pacientes evaluables dió positivo a anticuerpos generados por el organismo frente a pembrolizumab. No hubo evidencia de alteración de la farmacocinética o del perfil de seguridad con el desarrollo de anticuerpos de unión anti-pembrolizumab.

4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Seguridad 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 docetaxel. 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 KEYNOTE-024

A lo largo del tratamiento con la terapia asignada, se reportaron EAs relacionados con el tratamiento en un 73.4% de los pacientes en la rama de pembrolizumab frente a un 90.0% en la rama de quimioterapia. Los EAs grado 3-5 ocurrieron en un 53.3% de pacientes en el brazo de quimioterapia frente a un 26.6% en el de pembrolizumab. El porcentaje de pacientes que dejaron el tratamiento como consecuencia de los EAs fue de 7.1% y 10.7% en las ramas de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente. Ocurrieron 4 muertes atribuidas al tratamiento, una en el grupo de pembrolizumab (muerte súbita por causas desconocidas en el segundo día de tratamiento) y tres en el grupo de quimioterapia (una por sepsis

pulmonar en el día 25, una por hemorragia pulmonar alveolar en el día 112 y una por causas desconocidas en el día 8). Los EAs más comunes relacionados con el tratamiento con pembrolizumab fueron diarrea (14.3%), fatiga (10.4%) y pirexia (10.4%). En el grupo de quimioterapia se reportaron principalmente anemia (44.0%), náusea (43.3%) y fatiga (28.7%). Los EAs G3-5 más frecuentes fueron diarrea (3.9%) y neumonitis (2.6%) con pembrolizumab y anemia (19.3%), neutropenia (13.3%), bajo recuento de plaquetas (6.0%), trombocitopenia (5.3%), bajo recuento de neutrófilos (4.0%), fatiga (3.3%) y reducción del apetito (2.7%) con quimioterapia.

EAs relacionados con el sistema inmune fueron reportados en un 29.2% de pacientes en el brazo de pembrolizumab y en un 4.7% de los pacientes tratados con quimioterapia. Se describieron EAs de grado 3-4 en un 9.7% y 0.7% de pacientes en los grupos de pembrolizumab y quimioterapia, respectivamente, siendo los más frecuentes reacciones cutáneas (3.9%), neumonitis (2.6%) y colitis (1.3%).

Tabla 6: Reacciones adversas descritas en el ensayo clínico KEYNOTE-024

Adverse Event	Pembrolizumab Group (N=154)		Chemotherapy Group (N=150)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
<i>number of patients (percent)</i>				
Treatment-related†				
Any	113 (73.4)	41 (26.6)	135 (90.0)	80 (53.3)
Serious	33 (21.4)	29 (18.8)	31 (20.7)	29 (19.3)
Led to discontinuation	11 (7.1)	8 (5.2)	16 (10.7)	9 (6.0)
Led to death	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.0)	3 (2.0)
Occurred in ≥10% of patients in either group‡				
Nausea	15 (9.7)	0	65 (43.3)	3 (2.0)
Anemia	8 (5.2)	3 (1.9)	66 (44.0)	29 (19.3)
Fatigue	16 (10.4)	2 (1.3)	43 (28.7)	5 (3.3)
Decreased appetite	14 (9.1)	0	39 (26.0)	4 (2.7)
Diarrhea	22 (14.3)	6 (3.9)	20 (13.3)	2 (1.3)
Neutropenia	1 (0.6)	0	34 (22.7)	20 (13.3)
Vomiting	4 (2.6)	1 (0.6)	30 (20.0)	1 (0.7)
Pyrexia	16 (10.4)	0	8 (5.3)	0
Constipation	6 (3.9)	0	17 (11.3)	0
Stomatitis	4 (2.6)	0	18 (12.0)	2 (1.3)
Decreased neutrophil count	0	0	20 (13.3)	6 (4.0)
Increased blood creatinine level	3 (1.9)	0	15 (10.0)	1 (0.7)
Decreased platelet count	0	0	18 (12.0)	9 (6.0)
Thrombocytopenia	0	0	17 (11.3)	8 (5.3)
Decreased white-cell count	1 (0.6)	0	16 (10.7)	3 (2.0)
Dysgeusia	1 (0.6)	0	15 (10.0)	0
Immune-mediated§				
Any	45 (29.2)	15 (9.7)	7 (4.7)	1 (0.7)
Hypothyroidism	14 (9.1)	0	2 (1.3)	0
Hyperthyroidism	12 (7.8)	0	2 (1.3)	0
Pneumonitis	9 (5.8)	4 (2.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
Infusion reaction	7 (4.5)	0	2 (1.3)	0
Severe skin reaction	6 (3.9)	6 (3.9)	0	0
Thyroiditis	4 (2.6)	0	0	0
Colitis	3 (1.9)	2 (1.3)	0	0
Myositis	3 (1.9)	0	0	0
Hypophysitis	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Nephritis	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Pancreatitis	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

4.7.3. Poblaciones especiales

Como se ha señalado previamente, el estudio KEYNOTE-024 que ha llevado a la indicación de pembrolizumab como tratamiento de primera línea, tenía una serie de criterios de inclusión y de exclusión que pueden limitar la aplicación práctica del tratamiento de pembrolizumab en los pacientes con CPNM avanzado que deben ser tratados en la vida real, en la práctica asistencial. Por otra parte, el análisis de los subgrupos de los pacientes del ensayo ha mostrado beneficio general en todos ellos y aunque hay grupos que presentan diferente grado de beneficio, posiblemente el tamaño muestral de los grupos y la ausencia de análisis preespecificados excepto en los tres grupos estratificados (estado funcional por ECOG, región (asía frente al resto) y tipo histológico, no permite sacar conclusiones que puedan considerarse vinculantes.

Posiblemente el estado del paciente sea el rasgo clínico más relevante, ya que el presente estudio se hizo en pacientes con buen estado funcional, ECOG 0 y 1, y que pudieran recibir un tratamiento con platino. No se conoce si en pacientes con peor estado general o en pacientes que no puedan ser tratados con platino el pembrolizumab pudiera alcanzar el mismo beneficio. Es lógico pensar que dada la magnitud de beneficio de pembrolizumab en el ensayo KEYNOTE-024 con mayor TRO y mejor SLP, también pudiera ser mejor que la quimioterapia en pacientes con peor grado funcional o que solo puedan ser tratados con monoterapia. Dada la importancia que puede tener el estado inmunológico para la respuesta a este tipo de tratamientos, posiblemente en aquellos pacientes con mal estado funcional desencadenado por el tumor pero no por la comorbilidad del paciente, también se pueda producir un beneficio con pembrolizumab al tener una eficacia muy superior a la quimioterapia.

En el ensayo KEYNOTE-024 se excluyeron una serie de pacientes como los que tenían enfermedades autoinmunes activas o 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 sobre el empleo de pembrolizumab.

Habitualmente la eficacia en población anciana se suele poner en discusión, pero en el presente estudio se obtiene el mismo beneficio o incluso mayor en población mayor de 65 años que en más jóvenes. De hecho, 164 pacientes tenía mas de 65 años lo cual indica que este tratamiento no debería discriminar por la edad del paciente. No obstante, sería interesante conocer exactamente la población incluida en el estudio de mayor edad, por ejemplo, mayor de 70 años o 75 años, y el beneficio obtenido en esas poblaciones.

En relación con el género, se ha evidenciado un mayor beneficio en hombres que en mujeres a pesar de que el beneficio es claro en ambos grupos. Sí que parece más dudoso el beneficio en no fumadores. Como se ha comentado previamente, cualquier interpretación de estos grupos debería ser tomada con cautela dados los tamaños muestrales y la ausencia de análisis preplaneados.

Un aspecto digno de mención es el importante beneficio evidenciado en pacientes con metástasis cerebrales, un tipo de enfermos con muy mal pronóstico. Será interesante ver la evolución final de este grupo en un seguimiento posterior porque puede constituir una nueva opción ante los modestos resultados de los tratamientos convencionales.

5. CONCLUSIONES

Pembrolizumab ha demostrado ser significativamente más eficaz que la quimioterapia basada en platino en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM metastásico que presentan expresión de PD-L1 igual o superior al 50% y no tienen alteraciones de EGFR o ALK.

En el estudio KEYNOTE-024, pembrolizumab consiguió en su objetivo primario de SLP, un beneficio de 4,3 meses (HR 0,50 [IC 95% 0,37; 0,68]. De igual modo, se observó un beneficio estadísticamente significativo en SG (HR 0,60 [IC 95% 0,41; 0,89] aunque se precisa un mayor seguimiento, ya que no se había alcanzado la mediana de SG en el momento del análisis.

Además de la eficacia, el perfil de seguridad de pembrolizumab es mucho más favorable que el de la quimioterapia, ya que la incidencia de efectos adversos graves (grado 3-5) fue muy inferior en el grupo de pembrolizumab (26,6%) con respecto al de la quimioterapia (53,3%). De igual modo, pembrolizumab es capaz de mejorar la calidad de vida de los pacientes al reducir los síntomas relacionados con la enfermedad y sus efectos secundarios no impactan negativamente en la calidad de vida.

Por todo ello, dada la superioridad de pembrolizumab sobre la quimioterapia tanto en eficacia como en seguridad, el pembrolizumab debe considerarse como la primera opción terapéutica en el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM metastásico que presentan expresión de PD-L1 $\geq$ 50% y no tienen mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK.

El tratamiento con pembrolizumab se administra a dosis de 200 mg cada 3 semanas durante dos años (35 ciclos) o menos en caso de progresión clínica o radiológica de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

En aquellos pacientes que logran una respuesta completa, se puede considerar parar la administración de pembrolizumab antes de la finalización de los 35 ciclos, que es la duración máxima de tratamiento estudiada en el ensayo clínico.

En aquellos pacientes que, tras haber alcanzado una respuesta progresan una vez terminados los 35 ciclos de tratamiento o bien en los casos en los que el tratamiento se haya interrumpido por alcanzar respuesta completa, se podría considerar la reintroducción del medicamento, aunque no se conoce el efecto de pembrolizumab en estos escenarios.

El hecho de que pembrolizumab se posicione como el tratamiento de elección de primera línea en pacientes con CPNM metastásico con expresión de PD-L1 $\geq$ 50% supone un cambio de paradigma muy relevante. Por tanto, para una identificación de este grupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 y dada la magnitud de beneficio de pembrolizumab, 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.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de Pembrolizumab (KEYTRUDA®) para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con una expresión de marcador tumoral igual o superior al 50% y no presentan alteraciones genéticas de EGFR o ALK.

7. 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 Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
- ³ 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>.
- ⁴ 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.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Pembrolizumab (Keytruda). 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf.
- ¹² Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.
- ¹³ Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-2028. doi:10.1056/NEJMoa1501824.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl_6):LBA8_PR-LBA8_PR. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw435.40>.
- ¹⁶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer. 2017;(Versión 5). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf.
- ¹⁷ Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-3551.
- ¹⁸ 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(23):2895-2902.

¹⁹ 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(24):2542-2550.

²⁰ 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 (AVAiL). *Ann Oncol*. 2010;21(9):1804-1809.

²¹ Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497-1508.

²² Mercknewsroom. FDA Accepts Supplemental Biologics License Application, Assigns Priority Review and Grants Breakthrough Therapy Designation to Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) for First-Line Treatment of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2016. <http://www.mercknewsroom.com/news-release/oncology-newsroom/fda-accepts-supplemental-biologics-license-application-assigns-priori>.

²³ Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *Oncologist*. 2016;21(5):643-650. doi:10.1634/theoncologist.2015-0498.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No hay conflictos de interés relacionados.

9. ALEGACIONES

No se presentan.

10. ANEXOS

No se presentan.