

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico no escamoso en primera línea

IPT, 46/2019. V1

Fecha de publicación: 14 de octubre de 2019<sup>1</sup>

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente en los países desarrollados (1), siendo la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En 2017, el CP ha seguido siendo la principal causa de muerte por tumor a nivel europeo, aunque ha experimentado un descenso del 10,7 % desde 2012. En el caso de las mujeres, en cambio, la mortalidad ha aumentado un 5,1 %. En Europa, la incidencia estimada es de 470.000 casos (2). En España, el CP es el cuarto tipo de cáncer más frecuente situándose por detrás del cáncer colorrectal, de próstata y de mama, con 29.503 casos esperables para 2019 (22.803 en hombres y 7.240 en mujeres), siendo el tercero más frecuente en hombres y en mujeres (3). La edad media de aparición del CP oscila entre los 55 y los 75 años (4).

El tabaco sigue siendo la principal causa de cáncer de pulmón en la mayoría de los pacientes (71%) (2, 5), seguido del radón (6).

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón, y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón (7). Dentro de los CNMP se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (8).

El diagnóstico del CP incluye un estudio morfológico, histológico y molecular. En el CPNM la cirugía es el único tratamiento curativo mientras que en el CPM la quimioterapia es el tratamiento de primera elección ya que no suele tratarse con cirugía. Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), y no pueden someterse a cirugía, único tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, con medianas de supervivencia de 9-10 meses en la enfermedad metastásica. En estadios avanzados, el CPNM es agresivo: la supervivencia a los 5 años en pacientes con estadio IIIB es del 5%, siendo del 1% con estadio IV o metastásico (8). Es en estos casos en los que la citología y el perfil molecular del tumor son importantes para decidir el tratamiento de elección (7, 9, 10, 11). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (12). Es frecuente además, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (13).

Los objetivos del abordaje del CPNM son: el incremento de la SG, el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida (8). La elección del tratamiento debe tener en cuenta factores como la histología del tumor, las características moleculares, presencia de alteraciones moleculares para terapias dirigidas, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente (8, 14).

Las terapias de elección en pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se han centrado tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (cisplatino, carboplatino) con otros agentes como pemetrexed, gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel o bevacizumab. En comparación con otros tipos de cáncer, el CP es uno de los que más alteraciones genéticas presentan (*EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *HER2*, *ERBB2*), hecho que le hace candidato al tratamiento dirigido mediante fármacos más selectivos (10, 11, 15). Por ello, en los últimos años se han producido cambios significativos en el tratamiento del CPNM, tanto por la autorización de terapias selectivas y dirigidas contra dianas que se encuentran en las células tumorales como son los inhibidores EGFR o ALK, como por las de terapias que logran activar al sistema inmune frente al tumor, como son las terapias que bloquean el punto de control inmunitario PD-1/PD-L1 entre los que se encuentra el pembrolizumab. Para los pacientes con enfermedad metastásica distante que han recaído, el tratamiento es similar al tratamiento de la enfermedad en estadio IV; quimioterapia basada en platino de primera línea si el paciente ha estado libre de enfermedad durante más de un año, y quimioterapia o inmunoterapia de agente único de segunda línea si el paciente ha estado libre de enfermedad durante menos de un año.

## PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está autorizado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK (16), siendo esta indicación objeto del informe.

Pembrolizumab en monoterapia también está autorizado para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés)  $\geq 50\%$  sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK y para el tratamiento del CNMP localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con TPS  $\geq 1\%$  y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK también deben haber recibido tratamiento dirigido antes de recibir pembrolizumab.

Pembrolizumab en monoterapia, también está indicado en melanoma, linfoma de Hodgkin clásico, carcinoma urotelial y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

La dosis recomendada de pembrolizumab en combinación es de 200 mg, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. En ensayos clínicos en CPNM tratado previamente, se evaluaron dosis de pembrolizumab de 2 mg/kg cada 3 semanas, 10 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 2 semanas. De acuerdo a las relaciones dosis/exposición de eficacia y seguridad de pembrolizumab, no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia ni en la seguridad entre las dosis de 200 mg o de 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con CPNM.

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

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de mayo de 2019.

Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con pembrolizumab en pacientes que han experimentado previamente miocarditis relacionada con el sistema inmunitario.

### Farmacología

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

Pembrolizumab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

### Eficacia

Los datos de eficacia de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino en primera línea en CPNM no escamoso metastásico EGFR o ALK no mutado, independientemente del nivel de expresión del tumor de PD-L1 proceden del ensayo clínico pivotal KEYNOTE-189, y de la cohorte G del estudio de soporte KEYNOTE-021 (17).

El estudio KEYNOTE-189 es un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, fase III, controlado con principio activo y de grupos paralelos.

Los principales criterios de inclusión fueron pacientes con CPNM no escamoso metastásico estadio IV, sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica, sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK, con esperanza de vida de al menos 3 meses y un estado funcional  $\leq 1$  según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Se excluyeron pacientes con metástasis activas en el SNC; enfermedades autoinmunes activas que hubieran precisado tratamiento sistémico en los últimos 2 años, enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis previa que precisara tratamiento e infección activa, tratamiento previo con corticoides sistémicos u otro tratamiento inmunosupresor, con un problema médico que precisara inmunosupresión o aquellos que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica en las 26 semanas previas. Tampoco se incluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con algún fármaco frente PD-1, PD-L1/PD-L2.

Las variables principales de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada mediante Revisión Central Independiente Enmascarada (RCIE) según criterios RECIST 1.1. Las variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DR), ambas también evaluadas por RCIE con criterios RECIST 1.1 y la seguridad/tolerabilidad. Otras variables exploratorias fueron evaluar el efecto del nivel de expresión PD-L1 en la SG, SLP y TRO, y análisis de la calidad de vida.

En este estudio 616 pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 a recibir una de las siguientes pautas de tratamiento:

- Pembrolizumab 200 mg con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y, a elección del investigador, cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido de pembrolizumab 200 mg y pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas (n=410) (grupo experimental: pembrolizumab + pemetrexed + carboplatino o cisplatino)
- Placebo con pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> y, a elección del investigador, cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o carboplatino AUC 5 mg/ml/min por vía intravenosa cada 3 semanas durante 4 ciclos seguido de placebo y

pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa cada 3 semanas (n=206) (grupo control: solución salina (placebo) + pemetrexed + carboplatino o cisplatino)

El tratamiento con pembrolizumab continuó hasta progresión de la enfermedad determinada por el investigador, definida según los criterios RECIST 1.1, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. 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, el tratamiento podría continuar 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. En los pacientes que finalizaron los 24 meses de tratamiento o que mostraron respuesta completa, se pudo reiniciar el tratamiento con pembrolizumab para la progresión de la enfermedad y administrarse hasta un año adicional. Se realizó la evaluación del estado tumoral a las 6 y a las 12 semanas, seguido posteriormente de una evaluación cada 9 semanas. A los pacientes que recibieron quimioterapia (QT) y experimentaron progresión de la enfermedad verificada mediante revisión independiente, se les ofreció pembrolizumab en monoterapia. Un total de 67 (32,5%) pacientes del grupo control (QT), tras una mediana de seguimiento de 10,5 meses, pasaron a recibir pembrolizumab en monoterapia en el momento de la progresión de la enfermedad y otros 18 (8,7%) pacientes más recibieron inmunoterapia fuera del ensayo.

Las características basales fueron en términos generales similares en ambos brazos de tratamiento con la excepción de la edad, el sexo y la puntuación de ECOG PS: mediana de edad de 64 años, el 49%  $\geq 65$  años (52% en el brazo experimental vs. 44,2% en el brazo control); 59% varones (62% en el brazo experimental vs. 52,9% en el brazo control); 94% de raza blanca y 3% de raza asiática; 43% y 56% con un estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente, siendo ECOG 0 el 45% de pacientes en brazo experimental y 38% en brazo de control activo; 31% PD-L1 negativo (TPS < 1%), 63% PD-L1 positivo (TPS  $\geq 1$ ); y 18% con metástasis cerebrales tratadas o no tratadas en el estado basal. El 11,7% de los pacientes del brazo experimental (pembrolizumab+quimioterapia) nunca habían fumado y el 96,1% presentaban histología de adenocarcinoma. Un 28% de los pacientes recibieron cisplatino vs. 72% carboplatino, el 21% recibieron radioterapia previa y el 8% radioterapia torácica previa. Un 6% de los pacientes recibieron terapia adyuvante previa y un 2% neoadyuvante.

La aleatorización se estratificó por la expresión de PD-L1 (TPS  $\geq 1$  vs. <1%), quimioterapia basada en platino (cisplatino vs. carboplatino) e historia de fumador (nunca vs. actual o exfumador). Los pacientes a los que no se les pudo evaluar la PD-L1, no se les incluyó en el análisis de subgrupos

El análisis de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

Los resultados de eficacia proceden de un análisis intermedio con fecha de corte 8-Nov-2017, tras una mediana de seguimiento de 10,5 meses (rango: 0,2 – 20,4) en el que se habían producido 235 (38%) muertes. La tabla 1 resume los resultados de las variables principales de eficacia (SG y SLP) así como TRO y DR y en las figuras 1 y 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP.

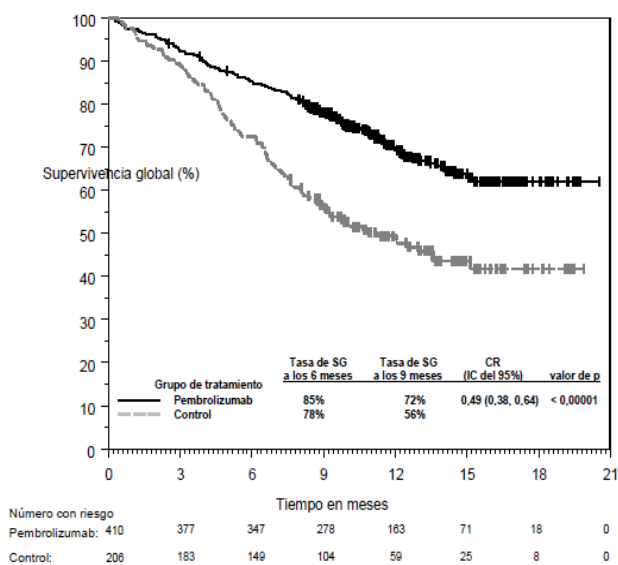
Los resultados del análisis primario fueron consistentes en los subgrupos analizados, como se muestra en la figura 3.

**Tabla 1. Resultados de eficacia (Estudio KEYNOTE-189)**

Variable	Pembrolizumab + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=410	Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=206
<b>SG</b>		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	127 (31%)	108 (52%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,49 (0,38, 0,64)	
Valor de p <sup>†</sup>	< 0,00001	
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzada (ND, ND)	11,3 (8,7, 15,1)
<b>SLP</b>		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	244 (60%)	166 (81%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,52 (0,43, 0,64)	
Valor de p <sup>†</sup>	< 0,00001	
Mediana en meses (IC del 95%)	8,8 (7,6, 9,2)	4,9 (4,7, 5,5)
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>		
% de TRO <sup>‡</sup> (IC del 95%)	48% (43, 53)	19% (14, 25)
% de respuesta completa	0,5%	0,5%
% de respuesta parcial	47%	18%
Valor de p <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Duración de la respuesta</b>		
Mediana en meses (rango)	11,2 (1,1+, 18,0+)	7,8 (2,1+, 16,4+)
% con duración ≥ 6 meses <sup>¶</sup>	81%	63%
% con duración ≥ 9 meses <sup>¶</sup>	60%	44%

\* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado  
 † Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada  
 ‡ Basado en pacientes con una mejor respuesta global como respuesta completa o parcial confirmada  
 § Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado de PD-L1, quimioterapia basada en platino y estado de tabaquismo  
 ¶ Basado en la estimación de Kaplan-Meier  
 ND = no disponible

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-189 (población con intención de tratar)**



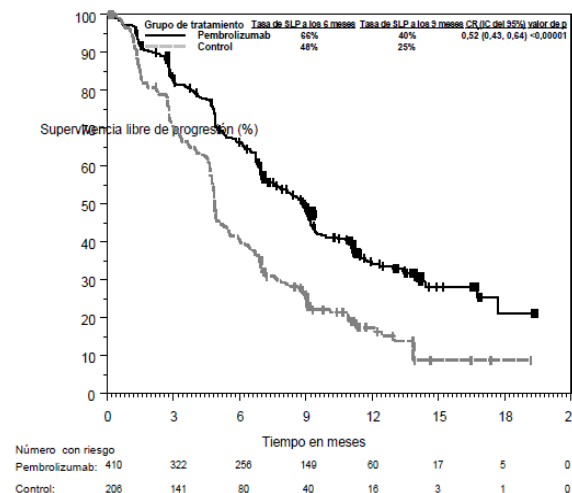
En el estudio KEYNOTE-189 se realizó un análisis en los pacientes que tenían expresión de PD-L1 con una TPS < 1%, [pembrolizumab en combinación: n=127 (31%) frente a quimioterapia: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab en combinación: n=128 (31%) frente a quimioterapia: n=58 (28%)] o TPS ≥ 50% [pembrolizumab en combinación: n=132 (32%) frente a quimioterapia: n=70 (34%)] (ver Tabla 2).

**Tabla 2: Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el ensayo KEYNOTE-189**

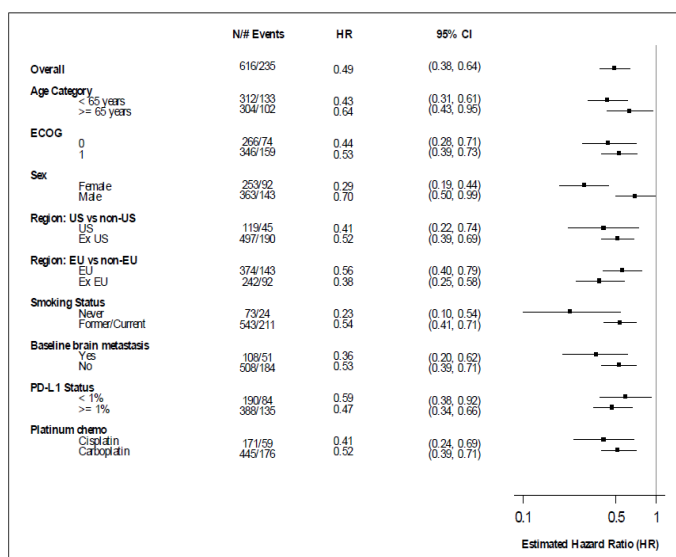
	Tratamiento con pembrolizumab en combinación	Quimioterapia (QT)	Tratamiento con pembrolizumab en combinación	QT	Tratamiento con pembrolizumab en combinación	QT
	TPS < 1%		TPS 1 a 49%		TPS ≥ 50%	
SG Cociente de riesgo (Hazard ratio)* (IC del 95%)	0,59 (0,38, 0,92)		0,55 (0,34, 0,90)		0,42 (0,26, 0,68)	
SLP Cociente de riesgo (Hazard ratio)* (IC del 95%)	0,75 (0,53, 1,05)		0,55 (0,37, 0,81)		0,36 (0,25, 0,52)	
% de TRG	32%	14%	48%	21%	61%	23%

\* Cociente de riesgo (Hazard ratio) (tratamiento con pembrolizumab en combinación frente a quimioterapia) basado en el modelo de riesgos proporcionales Cox estratificados

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-189 (población con intención de tratar)**



**Figura 3: Forest plot del cociente de riesgo (HR) de SG por subgrupos (población ITT) a fecha de corte 08-Nov-2017**



Nota: los pacientes con PD-L1 no evaluables, no se incluyeron en el análisis de subgrupos. Si una variable de un subgrupo tenía dos niveles y uno era menor del 10% de la población ITT, el subgrupo no se encuentra en el gráfico. Se ha utilizado la estratificación de Miettinen y el método de Nurminen (diferencia de TRO, IC95%).

Se incluyeron un total de 57 pacientes con CPNM de edad  $\geq$  75 años en el ensayo KEYNOTE-189 (35 en el brazo experimental y 22 en el brazo control). En estos pacientes, se obtuvo un HR=2,09 [IC95% 0,84 a 5,23] en SG y el HR=1,73 [IC95% 0,77 a 3,90] en SLP.

Los resultados percibidos por los pacientes (RPP) (síntomas, funcionalidad y calidad de vida relacionada con la salud) se evaluaron utilizando el cuestionario de calidad de vida de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORT QLQ-C30) y su módulo específico para el cáncer de pulmón (EORTC QLQ-LC13) que evalúa el tiempo hasta el deterioro (TTD, de sus siglas en inglés), variable compuesta por tos, dolor torácico y disnea. Las diferencias encontradas entre los dos brazos de tratamiento fueron estadísticamente significativas en la puntuación en la escala EORT QLQ-C30 (diferencia=5,27 [IC 95% 1,07; 9,47],  $p=0,014$ ) en la semana 21 pero no en el TTD (HR= 0,81 [IC95%: 0,60-1,09],  $p=0,081$ ).

El estudio de apoyo KEYNOTE-021, en particular la cohorte G1 del estudio (población ITT = 123 pacientes), es muy similar a la del estudio KEYNOTE-189. Se trata de un estudio fase II, aleatorizado, no ciego; que compara el tratamiento de primera línea de pembrolizumab más pemetrexed-carboplatino frente a pemetrexed-carboplatino en pacientes con cáncer de CPNM no escamoso localmente avanzado o metastásico (estadio IIIB/IV). La variable principal de eficacia fue la TRO según criterios RECIST 1.1 por RCIE. Como variables secundarias se midieron la SLP según criterios RECIST 1.1 por RCIE, la SG y la DR. Hubo menor número de mujeres incluidas en el grupo de pembrolizumab (38% frente a 47,1%), hecho que podría constituir un sesgo en la interpretación de los datos (17). En un análisis actualizado de los datos de eficacia y seguridad de fecha de corte de datos de 1 de diciembre de 2017 y con una mediana de duración de seguimiento de 23,9 meses (rango: 0,8 - 35,1 meses), la SG de la cohorte G1 del estudio en la población por ITT no se había alcanzado en el brazo de pembrolizumab + quimioterapia y fue de 21,1 meses en el brazo control, HR=0,56

(IC95%: 0,32-0,95),  $P=0,0151$ , la mediana de SLP fue de 24 meses en el brazo de pembrolizumab + quimioterapia y de 9,3 meses en el brazo de quimioterapia, HR:0,53 (IC 95%: 0,33 - 0,86;  $P=0,0049$ ) y la TRO fue del 56,7% (diferencia de 26,4% (IC95%: 8,9 - 42,4),  $P=0,0016$ ) en el brazo de pembrolizumab + quimioterapia y del 30,2% en el brazo de quimioterapia (18).

### Seguridad

La seguridad de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se evaluó en dos ensayos clínicos y 488 pacientes con CPNM no escamoso que recibieron 200 mg de pembrolizumab cada 3 semanas. En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento fueron náuseas (47%), anemia (37%), fatiga (38%), neutropenia (22%), apetito disminuido (21%), diarrea (20%) y vómitos (19%).

En el ensayo clínico KEYNOTE-189 la seguridad se evaluó en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de tratamiento ( $n=616$ , 405 tratados con pembrolizumab). A fecha de corte 08-Nov-2017, un 33,8% de los pacientes del brazo pembrolizumab+quimioterapia vs. 17,8% del brazo de quimioterapia continuaban en tratamiento.

En dicho estudio la mediana de exposición al tratamiento fue de 218 días en los pacientes del brazo experimental. El 59,5% y 17,3% de los pacientes tratados con pembrolizumab+quimioterapia recibieron tratamiento durante  $\geq 6$  meses y  $\geq 12$  meses respectivamente. La duración de la exposición fue considerablemente más larga para el brazo de la combinación de quimioterapia con pembrolizumab ( $\approx 200$  días) que con quimioterapia sola ( $\approx 136$  días) y pembrolizumab estudiado en monoterapia para otras indicaciones ( $\approx 120$  días), si bien cuando la comparamos con la mediana de duración de tratamiento de pembrolizumab en 1ª línea en CPNM con PD-L1  $\geq 50\%$  y que fue de 214 días, vemos que la mediana de duración de tratamientos es similar.

Los 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 pembrolizumab en combinación con quimioterapia y en el 99,0% de los pacientes en el grupo de quimioterapia, siendo los EA grado  $\geq 3$  del 67,2% y 65,8% respectivamente y los EA graves (EAG) del 49,9% y 47,0% respectivamente.

En cuanto a los EA relacionados con el tratamiento, ocurrieron en el 91,9% de los pacientes que recibieron pembrolizumab+quimioterapia y en el 90,6% de los pacientes que recibieron quimioterapia. La incidencia de EA grado 3-5 y EAG relacionados con el tratamiento fue mayor en el brazo de pembrolizumab+quimioterapia que en el brazo que sólo recibió quimioterapia (48,4% vs 39,6% y 26,2% vs. 20,8% respectivamente).

Entre los EA grado 3-5 de los 488 pacientes tratados con pembrolizumab+quimioterapia y los 264 tratados con quimioterapia sobresalen los siguientes: trastornos de la sangre y sistema linfático (25,8% vs. 23,5%), destacando anemia, neutropenia y neutropenia febril; trastornos gastrointestinales (8% vs. 5,7%), siendo los más relevantes la diarrea, náusea y vómitos; desórdenes generales (10% vs. 3,4% quimioterapia), donde sobresalen la astenia y la fatiga; infecciones (5,3% vs 1,9%), destacando la celulitis y neumonía; desórdenes metabólicos y nutricionales (4,7% vs 1,9%), como son pérdida de apetito e hipomagnesemia; toxicidad renal (3,7% vs. 0,8%), especialmente por fallo renal agudo; y neumonitis (2,5% vs. 1,1%) para pembrolizumab+quimioterapia y quimioterapia respectivamente.

Los EA más frecuentes relacionados con el tratamiento experimental (en el estudio KEYNOTE-189 y los asociados a pembrolizumab en monoterapia (datos procedentes de estudios donde se administró monoterapia)) son los siguientes: náuseas



(46,2% vs. 10,9%), anemia (38% vs. 3,4%), fatiga (33,1% vs. 24,2%), neutropenia (24,9% vs. 0,3%), disminución del apetito (20,7% vs. 9,1%) y diarrea (19,3% vs. 12,3%) para pembrolizumab+quimioterapia y pembrolizumab en monoterapia, respectivamente.

Entre los EA grado 3-5 relacionados con el tratamiento pembrolizumab+quimioterapia frente a pembrolizumab en monoterapia destacan la neutropenia (14,6% vs. 0,1%), anemia (13,6% vs. 0,5%) y en cuanto a los EAG, destaca la neutropenia febril (5,2% vs. 0%), trombocitopenia (3,2% vs. 0,1%), diarrea (3% vs. 0,6%), neumonitis (2,7% vs. 1,6%), anemia (2,2% vs. 0,1%), trombocitopenia (7,7% vs. 0,1%), neutropenia febril (5,9% vs. 0,0%), diarrea (3,7% vs. 0,9%), astenia y fatiga con un 4% y 4,9% para pembrolizumab+quimioterapia y 0,4 y 1,1% para pembrolizumab en monoterapia, enfermedad renal (3,7% vs. 0,3%) y neumonitis (2,5% vs. 1,1%). Los EA de especial interés (EAEI) incluyen principalmente los de tipo inmunológico. La frecuencia de aparición de EAEI en los pacientes tratados con pembrolizumab+quimioterapia fue del 22,7% vs. 21,2% con pembrolizumab en monoterapia, así como los EAEI relacionados con el tratamiento (18,5% vs. 18,2%), EAEI de grado 3-5 relacionados con el tratamiento (7,9% vs. 4,5%), y los EAEI graves relacionados con el tratamiento (6,2% vs. 4,8%). Los EAEI más frecuentes fueron: neumonitis (4,5% pembrolizumab+quimioterapia vs. 1,9% quimioterapia y 3,3% monoterapia con pembrolizumab), e hipertiroidismo (4,0% pembrolizumab+quimioterapia vs. 3,3% pembrolizumab en monoterapia), colitis (2,2% vs. 1,9%), reacción cutánea grave (2,0% vs. 1,3%) y hepatitis (1,2% vs. 0,6%) con pembrolizumab+quimioterapia y pembrolizumab en monoterapia respectivamente. En general, el tipo y la frecuencia de EAEI específicos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de pembrolizumab, con la excepción de nefritis que se observó con mayor frecuencia con la combinación (1,7% pembrolizumab+quimioterapia vs. 0,2% pembrolizumab en monoterapia).

Los EA de cualquier causa que llevaron a la muerte del paciente, ocurrieron en 27 de los 405 pacientes (6,7%) en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y en 12 de 202 pacientes (5,9%) en el brazo de quimioterapia, siendo la neumonitis (3 pacientes, 0,7%) la causa más frecuente en el brazo pembrolizumab+quimioterapia. Los 27 eventos fatales en el brazo de pembrolizumab+quimioterapia ocurrieron predominantemente en hombres y todos los casos fueron en > 60 años. Las muertes que se relacionaron con el tratamiento fueron 9 (2,2%) en el brazo pembrolizumab+quimioterapia y 2 (1,0%) en el brazo control. Los eventos cardíacos (paro cardíaco, fallo cardíaco, fallo cardiopulmonar e infarto de miocardio) que causaron la muerte del paciente se informaron con mayor frecuencia en el brazo de pembrolizumab+quimioterapia en comparación con el control (1,2% versus 0,0%, respectivamente). Los EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron del 27,7% en el brazo de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia y del 14,9% en el brazo de quimioterapia, estando relacionados con el tratamiento en un 21,0% y 8,4% en cada brazo respectivamente. Los EA más frecuentes que llevaron a interrumpir el tratamiento en el brazo experimental fueron: neumonitis (2,7%) y fallo renal agudo (1,7%). La mielotoxicidad fue la principal causa de interrupción del tratamiento relacionada con el tratamiento tanto en el brazo de pembrolizumab+quimioterapia como en el de quimioterapia.

Los datos de eficacia y seguridad de pacientes  $\geq 75$  años en el estudio KEYNOTE-189 (34 pacientes en el grupo experimental y 21 en el grupo control) son limitados. Las muertes asociadas a EA fueron considerablemente más altas en el brazo experimental (20,6%) en comparación con el control (4,8%). Los EA grado 3-5 relacionados

con el fármaco en el subgrupo de pacientes  $\geq 75$  años fue del 46,3% vs. 33,3% en el control y las discontinuaciones debidas a EAG relacionados con el fármaco (24,4% vs. 4,2%) también fueron mayores en el brazo experimental vs. quimioterapia.

En lo que respecta al análisis de otros subgrupos, los perfiles de seguridad de pembrolizumab+quimioterapia versus quimioterapia son comparables entre sexos. La proporción de sujetos con un estado de ECOG de 0 que experimentó EA fue generalmente menor que la de los sujetos con un estado de ECOG de 1. La combinación de pembrolizumab con dobles a base de cisplatino o carboplatino mostró un perfil de seguridad similar.

La evaluación a lo largo del tiempo de las incidencias ajustadas a la exposición (0-3, 3-6, 6-12, > 12 meses) muestra que las frecuencias de EA fueron mayores durante los dos primeros períodos, disminuyendo posteriormente, probablemente debido a la fase de inducción basada en platino más tóxica que el período de mantenimiento con pemetrexed.

No se dispone de una comparación directa de la seguridad de pembrolizumab cuando se usa en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino frente a pembrolizumab en monoterapia. Si bien los datos de seguridad más relevantes de pembrolizumab+quimioterapia del estudio KEYNOTE-189 frente a los EA de pembrolizumab en monoterapia de estudio KEYNOTE-024 son los siguientes: EA relacionados con el tratamiento (92% vs. 73%), EA grado 3-5 relacionados tratamiento (48% vs. 27%), discontinuaciones de pembrolizumab por EA relacionados con el tratamiento (14,6% vs. 7%), muertes relacionadas con EA (27 (6,7%) vs. 9 (5,8%)) y muertes por EA relacionados con el tratamiento (9 (2,2%) vs. 1 (0,6%)). En los dos estudios la mediana de duración de tratamiento con pembrolizumab como ya hemos indicado anteriormente fue similar ( $\approx 200$  días) al igual que las tasas de pacientes que continuaban con pembrolizumab a los 6 meses (59% en KEYNOTE-189 vs. 56% en KEYNOTE-024) y a los 12 meses (17% en KEYNOTE-189 vs. 15% en KEYNOTE-024). Estas comparaciones entre estudios se deben interpretar con la debida cautela al ser poblaciones diferentes.

## DISCUSIÓN

La estrategia de tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico debe tener en cuenta aspectos como la histología del tumor, las alteraciones moleculares para las que existe terapia dirigida (mutación EGFR, translocación EML4-ALK, ROS1), edad del paciente, estado funcional, así como otras comorbilidades y las preferencias del paciente (15).

Los avances en la última década en el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico han sido considerables, especialmente en aquellos pacientes que experimentan progresión durante o tras una primera línea de tratamiento. En aquellos tumores que no presentan mutación de EGFR o translocación ALK la quimioterapia basada en dobles de platino es considerada el estándar de tratamiento en primera línea en la enfermedad metastásica (15, 19). Los esquemas utilizados incluyen la combinación de un platino (cisplatino o carboplatino) con agentes de tercera generación tales como gemcitabina, vinorelbina o un taxano (paclitaxel o docetaxel). Aunque el beneficio conseguido con estos esquemas ha sido clínicamente significativo lo cierto es que no existe evidencia para considerar que uno sea superior a otro.

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

el 17-22% con una mediana de supervivencia de 7,4-8,1 meses y una tasa de supervivencia al año y a los dos años del 31-34% y de 10-13% respectivamente (20). En otro ensayo clínico en el que se compararon tres esquemas de quimioterapia basados en platino (cisplatino + gemcitabina, carboplatino + paclitaxel y cisplatino + vinorelbina, utilizando este último como referencia) tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos esquemas ni en SG, con medianas de SG de 9,5-10 meses ni en la tasa de respuesta (30-32%) o el tiempo hasta la progresión (21).

En pacientes con CPNM de histología no escamosa la combinación de platinos con pemetrexed constituye una opción de tratamiento válida. Pemetrexed asociado a cisplatino fue evaluado en un ensayo clínico fase III, aleatorizado y controlado con cisplatino + gemcitabina en el que se incluyeron un total de 1.752 pacientes con CPNM estadios IIIB o IV. La combinación de pemetrexed con cisplatino demostró no inferioridad en términos de SG frente al comparador (HR=0,94 [IC 95% 0,84; 1,05]) en la población por intención de tratar. En los pacientes con tumor de histología no escamosa la SG fue superior en el brazo de pemetrexed, con una mediana de 12,6 meses frente 10,9 meses en el brazo control (HR=0,84 [IC 95% 0,71; 0,99]; p=0,033) en los pacientes con adenocarcinoma (22). En los pacientes con carcinoma de células grandes la mediana de SG fue de 10,4 meses con pemetrexed vs 6,7 meses con el comparador (HR 0,67 [IC 95% 0,48; 0,96], p=0,03) (13). Otro ensayo clínico en el que se incluyeron 446 pacientes comparó la eficacia de pemetrexed+carboplatino con gemcitabina+carboplatino, no encontrándose diferencias en SG (variable secundaria) entre ambos brazos de tratamiento (p=0,63). Hay que tener en cuenta que en este ensayo se incluyeron también pacientes con tumor de histología escamosa (26% en el brazo de pemetrexed) (23).

La adición de bevacizumab, un agente antiangiogénico, a paclitaxel-carboplatino en pacientes con CPNM avanzado de histología no escamosa, consiguió una mejora en la SG, con medianas de 12,3 meses vs 10,3 meses en el brazo control (HR=0,79 [IC 95% 0,67; 0,92], p=0,003). También demostró una mejora en la SLP (HR=0,66 [IC 95% 0,57; 0,77], p<0,001) y tasa de respuesta (35% vs 15%, p<0,001). Por otro lado, bevacizumab asociado a cisplatino-gemcitabina demostró mejorar la SLP y la TRO pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en SG. No obstante, la adición de bevacizumab supone también un incremento de la toxicidad, especialmente de hipertensión arterial, proteinuria, eventos hemorrágicos y neutropenia febril (24 - 26).

En el ensayo clínico KEYNOTE-189 (17), pembrolizumab en combinación con quimioterapia ha demostrado superioridad a la quimioterapia en términos de SG, SLP y TRO. La mediana de SG no se había alcanzado a fecha del corte de datos en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y fue de 11,3 meses con quimioterapia (HR=0,49; p <0,00001), la mediana de SLP (con 66% de eventos) fue de 8,8 meses vs. 4,9 meses (HR= 0,51; p<0,00001), una TRO de 47,6% vs 18,9% y mediana de DR de 11,2 vs. 7,8 meses para la combinación de pembrolizumab con quimioterapia vs quimioterapia respectivamente en la población global del estudio. Se obtuvieron mejores resultados en el subgrupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 (TPS ≥ 50%) con la combinación de pembrolizumab con quimioterapia en términos de SG (HR= 0,42; p = 0,00012), SLP (HR= 0,36; p <0,00001) y TRO (61% vs. 23%). En pacientes con PD-L1 TPS <1%, la mejora en la SG en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia fue estadísticamente significativa (HR=0,59; p=0,00951), no así la SLP (HR= 0,75; p=0,04756), si bien la ventaja significativa en términos de SG del tratamiento experimental frente a la quimioterapia en la subpoblación PD-L1 <1% hace que los resultados tengan valor clínico. En el subgrupo de pacientes ≥ 75 años se observó disminución en SG (HR = 2,09 [0,84-5,23] y SLP (HR = 1,73 [0,77-3,90] y un aumento

en la TRO (diferencia del 14,4%) con la combinación de pembrolizumab con quimioterapia, si bien dado el tamaño de muestra limitado, estos resultados deben tenerse en cuenta con la debida cautela y no permite establecer conclusiones definitivas al respecto.

En cuanto al perfil de seguridad de pembrolizumab en el ensayo clínico KEYNOTE-189 (17), éste fue consistente con el observado en ensayos previos, destacando las reacciones adversas de tipo inmunológico. Los pacientes tratados con pembrolizumab y quimioterapia mostraron un peor perfil de seguridad que los pacientes que sólo recibieron quimioterapia, especialmente en lo que se refiere a la frecuencia de EA de grado 3-5 relacionados con el tratamiento (48,4% vs. 39,6%), a las suspensiones del tratamiento por EA (27,7% vs. 14,9%) o EAG relacionados con el tratamiento (26,2% vs 20,8%) y EA de especial interés relacionados con el tratamiento como neumonitis (4,1% vs. 3,1%) y nefritis (1,4% vs. 0,2%), que aumentaron en pacientes tratados con pembrolizumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia solamente. Además los pacientes tratados con pembrolizumab y quimioterapia mostraron una mayor incidencia de diarrea relacionada con el fármaco, trombocitopenia, erupción cutánea, disgeusia, edema periférico, pirexia, neutropenia febril o fallo renal agudo. Al igual que los inhibidores de PD-1, pembrolizumab se asocia con la aparición de reacciones adversas de tipo inmunológico.

En los pacientes ancianos se observaron peores resultados de seguridad (17), que parecen ser más pronunciadas en el brazo de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia. En pacientes de 75-84 años hubo un 73,2% con EA grado 3-5, 17,1% de muertes por EA, y el 31,7% discontinuaron el tratamiento por EA, y un 24,4% por EAG, además en estos pacientes se observaron altas tasas de eventos cardiovasculares (34,1%) y cerebrovasculares (12,2%) en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 8,3% y el 0%, con quimioterapia respectivamente, y aunque la tolerabilidad de la terapia de combinación en sujetos de ≥ 75 años podría ser cuestionada, el tamaño de la muestra de este subgrupo podría no ser suficiente para sacar conclusiones fiables al respecto. Por tanto, en pacientes mayores de 75 años el tratamiento con pembrolizumab en combinación debe usarse con precaución después de la valoración cuidadosa de la relación riesgo-beneficio de forma individualizada.

El perfil de toxicidad y de eficacia del KEYNOTE-189 es consistente al obtenido en el KEYNOTE-021 G.

En pacientes con CPNM de histología no escamosa sin mutaciones de EGFR y ALK la combinación de platinos con pemetrexed constituye una opción de tratamiento válida en primera línea, por lo que se considera un comparador adecuado en el estudio KEYNOTE-189. Este estudio se diseñó antes de que se aprobara pembrolizumab en monoterapia en primera línea en pacientes con CPNM con alta expresión de PD-L1 (TPS ≥ 50%) (27) y, por lo tanto, el diseño del estudio carece de un brazo comparativo que incluya monoterapia con pembrolizumab, que actualmente puede considerarse como el tratamiento estándar en este subgrupo de pacientes (11, 28), mientras que la quimioterapia representa la opción recomendada para los pacientes que presentan una puntuación de tumor PD-L1 <50%.

Independientemente del esquema utilizado, el estándar de tratamiento ha consistido en la administración de 4-6 ciclos de quimioterapia seguido o no de una terapia de mantenimiento con fármacos como pemetrexed o bevacizumab en monoterapia en tumores de histología no escamosa, debiendo tener en cuenta en la continuación de tratamiento aspectos como la histología del tumor, la toxicidad residual tras la primera línea de quimioterapia, la respuesta al doblete de platino, el estado funcional del paciente y sus preferencias (15).

En el ensayo clínico KEYNOTE-024 pembrolizumab en monoterapia demostró superioridad a la quimioterapia basada en platino en pacientes con CPNM metastásico con elevada expresión de PD-L1 (TPS  $\geq$  50%), en ausencia de reordenamientos del gen EGFR o ALK, consiguiendo un aumento significativo en la mediana de SLP de 4,3 meses (HR 0,50; [IC 95% 0,37; 0,68];  $p < 0,001$ ) y en la SG (HR 0,63; [IC 95% 0,47; 0,86];  $p=0,002$ ) (16) y además hubo un mayor porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en el brazo de pembrolizumab con TRO del 44,8 % vs 27,8% para pembrolizumab y quimioterapia respectivamente ( $p=0,0011$ ) (27). El comparador incluyó cinco esquemas diferentes de quimioterapia basada en platino, todos ellos incluidos entre las primeras opciones de tratamiento utilizadas en la práctica clínica en este grupo de pacientes. Si bien se debe tener en cuenta que se permitió el cruce de pacientes del brazo control al brazo de pembrolizumab tras experimentar progresión. Al tratarse de un estudio abierto podría restar validez a la variable principal SLP, pero la existencia de un comité independiente de evaluación ciego que evaluó a todos los pacientes de forma paralela contribuye a minimizar este sesgo. Al igual que en el estudio KEYNOTE-189, tampoco se incluyeron en este ensayo pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o translocación de ALK, por lo que se desconoce la eficacia de pembrolizumab en este grupo de pacientes y por tanto no es posible hacer comparaciones con las terapias dirigidas a estas dianas.

La comparación indirecta no ajustada de los datos de KEYNOTE-024 y KEYNOTE-189 (subpoblación de pacientes con PD-L1 $\geq$ 50%) en términos de eficacia parece más favorable para la población tratada con pembrolizumab+quimioterapia sobre la monoterapia con pembrolizumab, así en el estudio KEYNOTE-024 tras una mediana de seguimiento de 25,2 meses, el HR para SG fue de 0,63 (IC 95%: 0,47 - 0,86), mediana de SG de 30,0 meses (IC 95%: 18,3 meses - no alcanzada) con pembrolizumab y de 14,2 meses (IC 95%: 9,8 - 19,0 meses) con quimioterapia (29) y la superioridad del pembrolizumab frente al control en la TRO fue de 17 puntos (45% vs. 28%), mientras que la subpoblación con PD-L1 $\geq$ 50% del estudio KEYNOTE-189 el brazo de pembrolizumab+quimioterapia obtuvo frente al control un HR para SG de 0,42 (IC 95%: 0,26 - 0,68) y una diferencia en la TRO de 38 puntos (61% vs. 23%). Una diferencia relevante entre ambos estudios es que el KEYNOTE-189 se hizo únicamente con tumores de histología no escamosa, a diferencia del KEYNOTE-024, donde participaron pacientes con cánceres de histología escamosa (con una HR para SG de 0,70) y cánceres de histología no escamosa, es decir, histología similar a la de los tumores del estudio KEYNOTE-189, donde el HR para SG fue 0,56, siendo este último HR el que pudiera compararse, con todas la limitaciones, con el obtenido por la subpoblación con PD-L1 $\geq$ 50% del estudio KEYNOTE-189 donde el HR para la SG fue 0,42. La misma cautela que apuntábamos en la seguridad comparada entre estudios debe tenerse en cuenta, cuando se compara de forma indirecta la magnitud del beneficio.

Por otra parte, la quimioterapia asociada a pembrolizumab aumenta la toxicidad frente a la monoterapia con pembrolizumab, los EA grado 3-5, los abandonos de tratamiento y las muertes asociadas a EA, por ello, en el subgrupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 (TPS  $\geq$ 50%), y en ausencia de estudios comparativos directos (de la combinación y la monoterapia), en la elección del tratamiento se debe tener en cuenta el perfil del paciente, el riesgo de toxicidad y el comportamiento clínico del tumor, y llevar a cabo una evaluación individualizada del beneficio/riesgo, a la hora de seleccionar el régimen terapéutico.

Las guías actuales de tratamiento del CPNM metastásico (28) de histología no escamosa recogen la monoterapia con pembrolizumab y la combinación con quimioterapia como primera línea de tratamiento, aunque por el momento no está claro qué pacientes pueden beneficiarse de la monoterapia vs. la combinación.

Los datos sobre eficacia y seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino son limitados en pacientes  $\geq$  75 años y los pacientes con metástasis cerebrales activas (sintomáticas) fueron excluidos del estudio

## CONCLUSIÓN

Pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino ha demostrado eficacia superior a la quimioterapia basada en platino y pemetrexed en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no escamoso metastásico sin mutaciones EGFR o ALK con una mejora de 3,9 meses en la SLP, HR = 0,52 [0,43, 0,64] y un beneficio en SG estadísticamente significativo, HR 0,49 (IC95%: 0,38, 0,64) en la población total del estudio. La combinación de pembrolizumab y quimioterapia basada en platino se acompaña de un peor perfil de seguridad, especialmente en lo que se refiere a la frecuencia de EA de grado 3-5 relacionados con el tratamiento (48,4% vs. 39,6%), a las suspensiones del tratamiento por EA (27,7% vs. 14,9%) o EAG relacionados con el tratamiento (26,2% vs 20,8%). Los EA más comunes (incidencia  $\geq$ 40%) fueron náuseas, anemia y fatiga en ambos brazos de tratamiento.

Los resultados de eficacia del estudio pivotal muestran un beneficio relevante para la práctica clínica de la asociación de pembrolizumab y quimioterapia frente a la quimioterapia, en el tratamiento del CPNM no escamoso metastásico en primera línea en pacientes sin mutación activadora de EGFR o translocación de ALK.

En pacientes con expresión PD-L1 <50%, negativa o no posible de realizar, en los que la terapia actual es la quimioterapia, sería preferente el uso de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia.

En pacientes con PD-L1  $\geq$ 50%, pembrolizumab en monoterapia continuaría siendo la opción terapéutica preferente, por la ausencia de una comparación directa entre pembrolizumab como monoterapia y como terapia de combinación con dobles basados en platino y pemetrexed y teniendo en cuenta el peor perfil de seguridad de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia. Excepcionalmente la combinación con quimioterapia podría ser una opción terapéutica después de realizar una evaluación individualizada del beneficio/riesgo.

En pacientes  $\geq$  75 años el tratamiento con pembrolizumab en combinación con quimioterapia debe usarse con precaución después de la valoración cuidadosa de la posible relación beneficio/riesgo de forma individual ya que los datos de eficacia y seguridad en estos pacientes son limitados, y desfavorables.

Se desconoce el efecto de pembrolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas.

En los pacientes con CPNM se recomienda la realización de pruebas de PD-L1 para determinar la expresión tumoral utilizando una prueba validada.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Keytruda® (pembrolizumab), en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, en la indicación de tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK, ha sido financiado únicamente en pacientes con expresión PD-L1 <50%, negativa o no posible de realizar, en los que la terapia actual es la quimioterapia.*





## REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
2. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>.
3. Las cifras del cáncer en España 2019. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/05/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>. (último acceso abril 2019).
4. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012.
5. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/> (Acceso octubre 2018).
6. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, Smoking, and Lung Cancer: The Need to Refocus. *Am J Public Health*. 2013 Mar; 103(3):443-7.
7. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Clin Transl Oncol*, 2015; 17(12):1020-9.
8. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-no-microcitico.html> (último acceso octubre 2018).
9. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2014; 25:1681-1690.
10. Maureen F, Zakowski MD. Analytic Inquiry: molecular testing in lung cancer. *Cancer cytopathol*, 2017; 125(S6):470-476.
11. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018; 29(4):iv192-iv237.
12. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene*. 2012; 31:4811-14.
13. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
14. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27(suppl 5):v1-v27.
15. Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*, 2013; 24(9):2371-6.
16. Ficha técnica pembrolizumab (Keytruda®). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024002/FT\\_115102402.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024002/FT_115102402.html.pdf).
17. European Public Assessment Report Variación 43 de pembrolizumab (Keytruda®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
18. 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.
19. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giacone G, Baker S Jr et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3488-515.
20. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346:92-98.
21. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20:4285-4291.
22. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51.
23. Grønberg BH, Bremnes RM, Flotten O, Amundsen T, Brunsvig PF et al. Phase III study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3217-24.
24. Ficha técnica de bevacizumab (Avastin®). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf).
25. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
26. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1227-34.
27. European Public Assessment Report (EPAR) Variación 11 de pembrolizumab (Keytruda®). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytrudah-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytrudah-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf).





28. Mjem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, García-Campelo R, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol, 2018; Published online.
29. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 2019. 37. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

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

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