

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-177/V1/18092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, y posteriormente en monoterapia como tratamiento adyuvante tras la cirugía, para pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o en estadios iniciales con elevado riesgo de recidiva

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2023

Introducción

El cáncer de mama (CM) es una patología oncológica que se define como la proliferación acelerada del epitelio glandular. Afecta sobre todo a mujeres y su incidencia máxima se encuentra a partir de los 50 años¹.

El CM fue el tumor más diagnosticado en mujeres en 2020 en todo el mundo (2.261.419 de casos)². De acuerdo con los datos Globocan³, en 2020 se diagnosticaron en España 34.088 nuevos casos de cáncer de mama (casi en su totalidad en mujeres) con una incidencia anual bruta y ajustada por edad de 143,4 y 77,5 por cada 100 000 habitantes respectivamente³, mientras que la tasa de incidencia anual europea es de 137,2 y 74,3 por cada 100 000 habitantes, respectivamente³. En 2020, el número de fallecimientos por cáncer de mama fue de 6606, con una tasa de mortalidad bruta y ajustada por edad de 27,8 y 10,6 por cada 100 000 habitantes respectivamente, mientras que las tasas de mortalidad bruta y ajustada por edad en Europa son 36,6 y 14,8 por cada 100.000 habitantes, respectivamente³.

El cáncer de mama se considera triple negativo cuando no expresa receptores estrogénicos o de progesterona y no sobreexpresa la proteína HER2 o amplifica su gen. Es más común en pacientes más jóvenes (menores de 40 años) y constituye aproximadamente el 10-15% del total del CM. La supervivencia a 5 años se estima en un 91% en enfermedad localizada al diagnóstico, descendiendo a un 12% a los 5 años en enfermedad metastásica^{4,5}. El porcentaje de tumores triple negativo que expresan PD-L1 es muy variable, dependiendo tanto del anticuerpo y plataforma utilizada para el análisis, como de la definición del punto de corte. Así, algunos estudios apuntan que en torno al 20% de los tumores expresarían PD-L1, mientras que otros hablan de porcentajes que

varían entre el 5 y el 80%, constituyendo en cualquier caso una diana terapéutica importante en este tipo de cáncer^{6,7}.

El tratamiento del CM en estadios iniciales se basa en la quimioterapia (QT) sistémica administrada antes (neoadyuvante) en tumores en estadio II o III en fases iniciales o después (adyuvante) de la cirugía definitiva. En el caso del CM precoz de alto riesgo (estadios II y III), en general se considera preferible utilizar la QT en un esquema neoadyuvante, especialmente en tumores >2 cm, ya que puede aumentar la capacidad de resección de los tumores y las tasas de conservación de la mama, permite la evaluación in vivo de la eficacia del tratamiento sistémico y proporciona información pronóstica a largo plazo^{8,9}. Los pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) deben recibir QT, con la posible excepción de ciertos subtipos histológicos especiales de bajo riesgo o de tumores muy tempranos (T1aNO)^{8,9}. Si el tumor se encuentra en estadio I se suele administrar QT adyuvante, y en la enfermedad en estadio II y III se prefiere administrar QT neoadyuvante¹⁰.

Los regímenes de QT estándar en CMTN están basados en antraciclinas: doxorubicina (o, en algunos casos, epirubicina), más ciclofosfamida (esquemas AC o EC), cada 2 o 3 semanas, a los que sigue un taxano, habitualmente paclitaxel, (esquemas AC-T o EC-T, respectivamente). El uso secuencial de antraciclinas y taxanos es más habitual que su uso concomitante, ya que presenta menor toxicidad^{8,9,11}. El régimen quimioterápico escogido debe administrarse durante 12-24 semanas (4-8 ciclos)⁸. El régimen docetaxel + ciclofosfamida es una alternativa a los regímenes que contienen antraciclinas^{8,9}.

El uso de carboplatino en el entorno neoadyuvante del CMNT había sido controvertida por haber demostrado mayor tasa de respuesta patológica completa (RPC) sin una mejora consistente de la supervivencia libre de evento (SLE), y a expensas de una mayor toxicidad hematológica. Sin embargo, en un metaanálisis reciente, el uso de carboplatino en régimen quimioterápico ha demostrado aumento en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG)^{8,9,10,12,13,14}.

En los últimos años, los resultados de ciertos ensayos clínicos han demostrado la utilidad de capecitabina como una opción en el entorno adyuvante en pacientes con CM (incluido CMTN) y enfermedad residual tras la cirugía en pacientes que habían recibido QT neoadyuvante^{10,15,16}.

En los pacientes con CMTN, las opciones terapéuticas disponibles son relativamente escasas, y dependerán también de otros factores, como la presencia de mutaciones en BRCA1/2. Recientemente, un inhibidor de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), olaparib, ha sido autorizado por la EMA en monoterapia o en combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano HER2-

negativo, de alto riesgo, con mutaciones germinales en BRCA1/2 y que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante¹⁷.

Diversos estudios han señalado la influencia del sistema inmunológico en la progresión de la enfermedad en pacientes con CMTN. Sobre la base de estas evidencias, se han emprendido estudios con fármacos inmunoterápicos en pacientes con CMTN, como pueden ser los anticuerpos monoclonales antiPD-1/PD-L1, entre los que se encuentran atezolizumab, durvalumab y pembrolizumab^{18,19,20,21} siendo pembrolizumab el único de ellos que ha sido autorizado por la EMA en esta indicación y estadio en el momento de redacción de este informe²¹ (ver tabla 1 en el anexo).

Pembrolizumab (Keytruda®)^{22,23}

En este informe se analiza la indicación de pembrolizumab en combinación con QT como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, para adultos con CMTN localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva.

Anteriormente, pembrolizumab fue autorizado en combinación con QT, para el tratamiento del CMTN localmente recurrente irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con CPS ≥ 10 y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. También dispone de indicación en melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma de Hodgkin clásico, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, cáncer con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR), carcinoma de esófago, cáncer de endometrio y cáncer de cuello uterino.

Pembrolizumab está comercializado en forma de solución para perfusión. La dosis de pembrolizumab recomendada para esta indicación es de ocho dosis de 200 mg cada tres semanas o cuatro dosis de 400 mg cada seis semanas, o hasta progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido del tratamiento adyuvante con pembrolizumab en monoterapia en nueve dosis de 200 mg cada tres semanas o cinco dosis de 400 mg cada seis semanas, o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que hayan experimentado progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable relacionada con pembrolizumab como tratamiento neoadyuvante no deben recibirlo como tratamiento adyuvante.

Farmacología²²

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de la muerte celular programada 1 (PD 1) y bloquea su interacción con los ligandos PD L1 y PD L2. El receptor PD 1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que ha demostrado estar implicado en el control de las respuestas inmunitarias de dichas células.

Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de la unión de PD 1 a PD L1 y PD L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y pueden ser expresadas por los tumores u otras células del microentorno tumoral.

Las características farmacocinéticas de pembrolizumab son similares a las de otros anticuerpos monoclonales. No se ha estudiado el fármaco en insuficiencia renal grave ni en insuficiencia hepática moderada o grave.

Eficacia²³

Los datos de eficacia de pembrolizumab en combinación con QT como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, para adultos con CMTN localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva proceden del ensayo clínico pivotal KEYNOTE-522, un ensayo fase III aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción de 2:1, a recibir pembrolizumab o placebo. La fase neoadyuvante consistió en cuatro ciclos de pembrolizumab 200 mg o placebo cada 3 semanas, más paclitaxel (80 mg/m²) una vez por semana, más carboplatino (a una dosis basada en un área bajo la curva (AUC) de 5 mg/ml/min una vez cada 3 semanas, o 1,5 mg/ml/min una vez por semana, en las primeras 12 semanas), seguido de un segundo tratamiento neoadyuvante que constó de cuatro ciclos de pembrolizumab 200 mg o placebo cada 3 semanas, más doxorubicina (60 mg/m²) o epirubicina (90 mg/m²), más ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 3 semanas. Los pacientes se sometieron a cirugía definitiva entre 3 y 6 semanas después del último ciclo de la fase neoadyuvante. La fase de tratamiento adyuvante se planificó para comenzar de 30 a 60 días después de la cirugía. Se administró radioterapia (RT) posoperatoria si estaba indicada, con pembrolizumab adyuvante o placebo, que se pudo haber iniciado al mismo tiempo que la RT o 2 semanas después. La fase adyuvante consistió en la administración de 9 ciclos de pembrolizumab 200 mg o placebo cada 3 semanas, además de la administración de RT según indicación clínica. Los pacientes que completaron o interrumpieron el primer tratamiento neoadyuvante podían iniciar el segundo tratamiento neoadyuvante o someterse a cirugía, y los que completaron o interrumpieron el segundo tratamiento neoadyuvante podían someterse a cirugía. El tratamiento del

ensayo se interrumpió en los pacientes con progresión o recidiva de la enfermedad o con efectos tóxicos inaceptables. No se permitió el uso de capecitabina adyuvante.

Se incluyeron pacientes adultos de ambos sexos, con diagnóstico confirmado de CMTN, de nuevo diagnóstico, no tratado previamente, con enfermedad en estadio temprano o localmente avanzada no metastásica: T1c con afectación ganglionar N1-2; o T2-4 con N0-2, de acuerdo con los criterios del American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7ª edición (tamaño tumoral > 1 cm pero \leq 2 cm de diámetro con afectación ganglionar, o tamaño tumoral > 2 cm de diámetro con independencia de la afectación ganglionar), con buen estado funcional (ECOG 0-1) y orgánico y tuvieran una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \geq 50% o superior al límite inferior considerado de normalidad. La inclusión de pacientes fue independiente de la presencia o no de expresión de PD-L1.

Se excluyeron pacientes que hubieran recibido QT, terapias dirigidas o RT en los últimos 12 meses, con historia de enfermedad invasiva en los últimos 5 años, con neumonitis o historia de neumonitis, con eventos CV relevantes en los últimos 6 meses (p.ej. infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, etc.), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) clases II-IV de la New York Heart Association, enfermedades autoinmunes que requirieran tratamiento sistémico, inmunodeficiencias o tratamiento sistémico con esteroides.

Los pacientes fueron estratificados según la afectación ganglionar (positiva vs. negativa), el tamaño del tumor (T1/T2 vs. T3/T4) y la frecuencia de administración de carboplatino (cada tres semanas vs. semanal). También se analizó la población según el estatus PD-L1 (CPS \geq 1 vs. CPS <1; CPS \geq 10 vs. CPS <10; CPS \geq 20 vs. CPS <20); el estadio (II vs. III); la situación respecto a la menopausia (sólo para mujeres): pre- vs. postmenopáusicas, la edad (<65 vs. \geq 65 años), la región geográfica (Europa/Israel/Norteamérica/Australia vs. Asia vs. resto del mundo), el origen étnico (hispano vs. no hispano), el ECOG (0 vs. 1); el estatus HER2 (inmunohistoquímica (IHC) 2+ con hibridación in situ con fluorescencia (FISH) negativa vs. IHC 0-1+); y los valores de lactato deshidrogenasa (LDH) (por encima del límite superior de normalidad (LSN) vs. \leq LSN).

Los objetivos principales del estudio fueron evaluar la tasa de RPC utilizando la definición ypT0/Tis ypN0 según la evaluación del patólogo local en el momento de la cirugía definitiva y evaluar la SLE, evaluada por el investigador.

Según el plan estadístico de la doble hipótesis primaria, el estudio se consideraría positivo si se demostraba que la RPC o la SLE son estadísticamente significativas en un análisis intermedio o en el análisis final bajo control de multiplicidad. El error tipo I se controló al 2,5% (unilateral), con un 0,5% asignado inicialmente a la hipótesis de la RPC y un 2,0% a la hipótesis de la SLE.

La RPC se definió como la proporción de participantes sin cáncer invasivo residual en la muestra de mama completa resecada ni en los ganglios linfáticos regionales examinados tras la finalización de la terapia sistémica neoadyuvante, evaluado por el patólogo local en el momento de la cirugía definitiva según los criterios actuales de estadificación del AJCC. Se calculó que una muestra de aproximadamente 1000 pacientes tendría una potencia de 95% para detectar una diferencia en la tasa de RPC del 15% (valor delta) asumiendo una RPC del 50% en el brazo de placebo+QT con un alfa 0,5% unilateral.

La SLE se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad que impide la cirugía definitiva, la recidiva local o a distancia, un segundo cáncer primario o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Fue determinada por un investigador que desconocía las asignaciones de los pacientes del ensayo. Se calculó que una muestra de aproximadamente 1150 pacientes tendría una potencia del 80% asumiendo una HR real de 0,71 (pembrolizumab vs. placebo) con un alfa 2,0% unilateral. Para la SLE, se realizó un análisis de sensibilidad preespecificado con diferentes definiciones de la variable.

La evaluación de la progresión y/o recurrencia de la enfermedad se llevó a cabo en el día 1 de cada ciclo neoadyuvante, en la cirugía, a los 30 días después de la cirugía y en el día 1 de cada ciclo adyuvante. Las visitas de seguimiento a largo plazo se programaron cada 3 meses a partir de la fecha de aleatorización durante los primeros 2 años, cada 6 meses durante los años 3 a 5, y a partir de entonces anualmente hasta que se produjera la progresión/recurrencia de la enfermedad local y/o a distancia, la muerte, la retirada del consentimiento o el final del estudio, lo que ocurriera primero. Los estudios de imagen (p. ej., TAC, RMN, gammagrafía ósea) se realizaron a discreción del investigador, según el estándar de la institución local, o a la aparición de síntomas. La evaluación de la enfermedad se realizó según criterios RECIST 1.1.

Los objetivos secundarios incluyeron, entre otros, la evaluación de la supervivencia global (SG) y de la calidad de vida relacionada con la salud utilizando las escalas EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23.

Se realizaron dos análisis preespecificados para la variable tasa de RPC: un análisis intermedio 1 (AI1) y otro final, AI2. Además, en el AI4 se realizó un análisis descriptivo actualizado por intención de tratar (ITT).

Las características basales demográficas y de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos. El 99,9% fueron mujeres, con una mediana de 49,0 años (rango 22-80), mayoritariamente de raza blanca (63,5%), y ECOG 0 (86,8%), un tumor primario de subtipo histológico invasivo ductal (75,8%), T2 (67,6%) y N0 (48,6%), y con expresión de PD-L1 (CPS \geq 1: 82,9%). No se realizaron determinaciones o faltan datos sobre el estatus BRCA

1/2 del 82,1% de los pacientes, detectándose mutaciones en el 4,6% y no detectándose en el 13,3% restante.

En cuanto a los esquemas de QT que recibieron los pacientes, en el escenario neoadyuvante, todos recibieron como primer tratamiento paclitaxel semanal junto con carboplatino (aproximadamente 57% de los pacientes de forma semanal y 43% cada 3 semanas); seguido de ciclofosfamida junto con doxorubicina o epirubicina (67% vs. 33% aprox.) cada 3 semanas. Tras la cirugía, se administró RT en aquellos casos en los que estuvo indicado. La RT se administró secuencialmente o simultáneamente a pembrolizumab o placebo en el 57,4% de los pacientes (en un 37,4% de forma secuencial y en un 20,0% concomitantemente). La RT se administró con un 10% menos de frecuencia en el grupo tratado con pembrolizumab respecto al grupo control: 54,1% vs. 64,1%.

En el análisis final AI2 (n=1002), el grupo de pembrolizumab alcanzó diferencia estadísticamente significativa en la tasa de RPC respecto a placebo (tasa de RPC del 64,0% frente al 54,7%, incremento del 9,2% (IC 95%: 2,8%; 15,6%), p=0,00221), superándose el límite preespecificado para la significación estadística (p=0,0028). El análisis descriptivo en el AI4, que incluyó a toda la población ITT (n=1174), mostró una tasa de RPC del 63,0% frente al 55,6%, suponiendo un incremento del 7,5% (IC95%: 1,6%; 13,4%) (ver tabla 2).

Tabla 2. Resultados de la variable RPC en el ensayo KEYNOTE-522.

RPC (ypT0/Tis ypN0)	Pembrolizumab	Placebo
Análisis intermedio 2^a		
	n = 669	n = 333
Número (% , IC 95%) de pacientes con RPC	428 64,0% (60,2%; 67,6%)	182 54,7% (49,1%; 60,1%)
Diferencia del tratamiento (RAR) % (IC 95%)[†]	9,2% (2,8%; 15,6%)	
Valor p	0,00221	
NNT (IC 95%)	11 (6; 34)	

Análisis intermedio 4 [§]		
	n = 784	n = 390
Número (% [IC 95%]) de pacientes con RPC	494 (63,0% [59,5%; 66,4%])	217 (55,6% [50,6%; 60,6%])
Diferencia del tratamiento (RAR) (%)(IC 95%)	7,5% (1,6%; 13,4%)	
Valor p	NP [‡]	

& AI2: análisis final preespecificado para RPC (n= primeros 1002 pacientes) (corte de datos: 24/04/2019).

† Estratificado por estatus ganglionar, tamaño tumoral y pauta posológica de carboplatino.

§ Basado en el AI4: análisis únicamente exploratorio según el plan estadístico del ensayo. Incluyó todos los pacientes de la población ITT (n=1174).

‡ No procede por tratarse de un análisis exploratorio.

En cuanto a la SLE, se realizaron tres análisis preespecificados: AI2, AI3 y AI4. El AI4 se basa en un número no muy elevado de eventos (15,7% en el brazo experimental frente al 23,8% en el grupo control), que corresponde a aproximadamente al 66% de los eventos previstos para el análisis final. La tasa de SLE a los 24 meses fue del 87,8% (IC 95%: 85,3%; 89,9%) para el brazo tratado con pembrolizumab frente al 81,0% para placebo (IC 95%: 76,8%; 84,6%), HR de 0,63 (IC 95%: 0,48; 0,82), p unilateral de 0,0003093), superándose el límite preespecificado para la significación estadística (p=0,00516941). A los 30 meses, la tasa de SLE fue del 85,8% para pembrolizumab (IC 95%: 83,1%; 88%) frente al 78,2% (IC95%: 73,7%; 82,0%). No se alcanzaron, por tanto, las medianas de SLE en ninguno de los brazos. Las curvas de Kaplan-Meier se separan en el mes 12 y divergen progresivamente a favor de pembrolizumab, aunque no son interpretables más allá del mes 30 debido a los datos censurados (ver tabla 3, y figura 1 en el anexo). El análisis de sensibilidad, excluyendo los márgenes quirúrgicos positivos como evento e incluyendo una segunda neoplasia primaria de mama como evento, mostró consistencia con el análisis primario.

Tabla 3. Resultados de las variables SLE y SG en el ensayo KEYNOTE-522.

Variable	Pembrolizumab (n=784)	Placebo (n=390)	HR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
SLE [§]					
Número eventos (%)	123 (15,7%)	93 (23,8%)	---	---	---
Tasa de SLE a los 24 meses (IC 95%)	87,8% (85,3%; 89,9%)	81,0% (76,8%; 84,6%)	0,63 (0,48; 0,82) [¶]	0,00031*	16 (11; 32)

SG ^{§,P}					
Número (%) eventos	80 (10,2%)	55 (14,1%)	---	---	---
Tasa de SG a los 24 meses (IC 95%)	92,3% (90,2%; 94,0%)	91,0% (87,7%, 93,5%)	0,72 (0,51; 1,02) [¶]	NS ^P	NP ^P

§ Medido en el análisis preespecificado intermedio 4 (datos hasta 23/03/2021). No se alcanzó la mediana KM.

¶ Estratificada por estatus ganglionar, tamaño tumoral y elección de carboplatino.

* Valor de p unidireccional estratificado por estatus ganglionar, tamaño tumoral y elección de carboplatino.

^P Los resultados de la SG en el análisis intermedio no cumplieron el límite de eficacia preespecificado de 0,00085861 para la significación estadística.

Se realizó un análisis preespecificado de SG en el AI4. En dicho análisis, se había producido evento en el 10,2% de los pacientes tratados con pembrolizumab y en el 14,1% de los tratados con placebo, suponiendo el 45% de los eventos previstos para el análisis final, y, por tanto, un porcentaje menor al esperado para este análisis (59%).

En el brazo de pembrolizumab, la tasa de SG a los 24 meses fue del 92,3% (IC 95%: 90,2%; 94,0%) frente al 91,0% (IC 95%: 87,7%; 93,5%) en el grupo de placebo, siendo el HR de 0,72 (IC 95%: 0,51; 1,02, p=0,0321377), no alcanzándose la significación estadística, no obstante, los datos no eran maduros en el momento del análisis, ya que no se había producido el número de eventos previstos para el análisis final. No se alcanzaron las medianas de SG en ninguno de los brazos. Las curvas de Kaplan-Meier son casi superponibles hasta el mes 30, y después de dicho momento no son interpretables debido a los datos censurados (ver tabla 3, y figura 2 en el anexo).

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de la escala EORTC QLQ-C30 entre los pacientes del brazo pembrolizumab y placebo en las fases neoadyuvante y adyuvante.

El efecto del tratamiento en términos de RPC en los distintos subgrupos fue generalmente consistente con el hallado globalmente en el estudio. Para la SLE, los resultados también fueron consistentes en los diferentes subgrupos analizados. (ver figuras 3 y 4 en el anexo).

En cuanto a los resultados según la expresión de PD-L1, estos no son claramente interpretables teniendo en cuenta los puntos de corte y las variables estudiadas, y podrían indicar que el beneficio en RPC y SLE en los pacientes tratados con pembrolizumab en esta indicación es independiente del estado de PD-L1 (ver tablas 4 y 5 en el anexo).

Limitaciones, validez y utilidad práctica³³

Las variables escogidas, así como la definición de RPC y la de SLE, se ajustan a las directrices actuales de la EMA y, por tanto, se pueden considerar adecuadas para un tratamiento empleado en neoadyuvancia y adyuvancia^{24,25}.

El ensayo KEYNOTE-522 tiene varias limitaciones. Entre ellas, destaca que el diseño del ensayo no permite desligar la contribución que proporciona pembrolizumab a cada fase de tratamiento, por lo que no se conoce si es necesario administrar pembrolizumab en ambos escenarios, neoadyuvante y adyuvante, o sólo en uno de ellos, para obtener resultados positivos en las variables estudiadas y no se pueden establecer conclusiones al respecto. Por lo tanto, los resultados obtenidos en SLE y SG sólo pueden discutirse en el contexto de una indicación de pembrolizumab como tratamiento conjunto neoadyuvante y adyuvante.

La evaluación se basa parcialmente en un análisis intermedio de las variables SLE y SG, y en datos inmaduros de SG, y por tanto todavía no se puede obtener ninguna conclusión sólida al respecto.

Respecto al tratamiento quimioterápico, se deben realizar dos puntualizaciones: en primer lugar, que la inclusión de agentes derivados de platino como quimioterapia neoadyuvante para el CMTN había sido controvertida hasta el momento por haber demostrado mayor tasa de RPC sin una mejora consistente de la SLE, y a expensas de una mayor toxicidad hematológica, no obstante, en un metaanálisis reciente, el uso de carboplatino en régimen quimioterápico ha demostrado aumento en SLP y SG^{8,9,12,13,14}, y en segundo lugar, que se administró AC cada tres semanas, cuando actualmente se suele preferir el régimen de densidad de dosis (ddAC, administrado cada dos semanas) en pacientes con tumores en estadios iniciales de alto riesgo, ya que se ha demostrado su impacto sobre la supervivencia y la aparición de recurrencias^{8,9,10,26}. Teniendo en cuenta las características de los pacientes incluidos en el ensayo, en general se podrían considerar candidatos para recibir el esquema ddAC. Por tanto, se desconoce si la optimización del esquema de QT podría haber resultado en mejores resultados en el ensayo pivotal o si la elección de esquemas menos agresivos podría haber tenido el efecto contrario.

Los resultados de las variables primarias no se verificaron externamente: la RPC fue evaluada por el patólogo local y la SLE fue evaluada por el investigador; además, las pruebas de imagen (p. ej., TAC, RMN) se realizaron a discreción del investigador, aunque es aceptable que el momento de la evaluación clínica de la enfermedad se definiera en puntos temporales específicos y fuera el mismo en cada brazo. El estudio fue doble ciego para la parte neoadyuvante y la adyuvante; no obstante, la asignación del tratamiento podría manifestarse involuntariamente debido a las diferencias en las toxicidades, al menos en la fase adyuvante.

Se dispone de escasos datos sobre la tasa de mutación en BRCA1/2 en la población incluida en el ensayo y no se utilizó dicha mutación como factor de estratificación. Esto podría ser relevante a la hora de analizar y comparar los resultados de pembrolizumab frente a otros fármacos autorizados con indicación en tumores de mama con mutaciones BRCA 1/2.

A día de hoy, sería necesario disponer de eficacia comparada respecto a capecitabina en pacientes con enfermedad residual tras el tratamiento neoadyuvante. En tumores con mutaciones en BRCA1/2, aunque en el momento de realización del ensayo clínico, olaparib no era una opción de tratamiento, sería necesario disponer de los datos comparativos entre ambos fármacos.

Se debe tener en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos son pacientes con estado funcional excelente (ECOG 0) y jóvenes. En la práctica habitual, la mayoría de los pacientes con CMTN localmente avanzado o en fases iniciales tienen estas características, pero los resultados del ensayo podrían no ser representativos en pacientes mayores o con un peor estado funcional, estando asociados a un peor perfil de seguridad.

Evaluaciones por otros organismos

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Reino Unido) ha recomendado pembrolizumab como una opción de tratamiento neoadyuvante, junto con quimioterapia, y después en monoterapia como tratamiento adyuvante tras la cirugía en pacientes adultos con CMTN en estadio temprano y alto riesgo de recidiva, o en CMTN localmente avanzado²⁷.
- Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH): recomienda pembrolizumab para esta indicación, si se cumplen todas las condiciones siguientes: el tratamiento con pembrolizumab se debe iniciar sólo en pacientes con CMTN no metastásico RE negativo, RP negativo, HER2 negativo que sean candidatos para la quimioterapia neoadyuvante y tengan ganglios positivos; o T1c, N1-2; o T2-4, N0-2. Además, la prescripción la debe realizar un especialista, el paciente tiene que tener buen estado funcional, no puede haber recibido tratamiento sistémico previo para el CMTN no metastásico, y no debe tener contraindicación para recibir inmunoterapia²⁸.
- Haute Autorité Santé (HAS, Francia): considera que pembrolizumab proporciona una mejora menor (ASMR IV) en esta indicación. Sitúa al fármaco como el tratamiento de elección en CMTN localmente avanzado o en estadio inicial con alto riesgo de recidiva²⁹.

Seguridad²³

Los datos de seguridad que respaldan la nueva indicación de pembrolizumab en combinación con QT como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía para el tratamiento en adultos con CMTN localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva provienen del estudio KEYNOTE-522.

La proporción de pacientes que sufrieron al menos un efecto adverso (EA) y al menos uno relacionado con el fármaco experimental fue similar en brazo experimental y placebo: 99,2% vs. 100% y 98,9% vs. 99,7% respectivamente. La proporción de pacientes que sufrieron un EA de grado 3-5 fue ligeramente superior en el brazo de pembrolizumab, ya sea teniendo en cuenta todos los EA grado 3-5 (diferencia absoluta 3,7%) o sólo los que se asocian al fármaco en estudio (diferencia absoluta 3,8%). El 43,6% de los pacientes tratados con pembrolizumab sufrió al menos un EA considerado como grave, con un incremento absoluto respecto de placebo del 15,1% y del 14% en los EA graves que se asocian a fármaco. La proporción de discontinuaciones debido a un EA también fue superior en el brazo experimental respecto a placebo (incremento de 14,5%). Esta tendencia se observó en las discontinuaciones debidas a EA relacionados con los fármacos o debidas a EA graves. La incidencia de EA que causaron interrupción de tratamiento fue similar en el grupo tratado con pembrolizumab que en el de placebo en el escenario neoadyuvante (74,5% vs. 73,0%).

Los EA más frecuentemente notificados (incidencia $\geq 30\%$) en el grupo de pembrolizumab fueron náuseas, alopecia, anemia, neutropenia, fatiga, estreñimiento, diarrea, vómitos y aumento de la ALT.

La neutropenia febril fue el único EA grave notificado con una incidencia $\geq 5\%$ en el grupo de pembrolizumab. La pirexia (3,7% vs. 0,5%) fue el único EA en el que el IC 95% de la diferencia entre brazos superó el cero. A excepción de la pirexia, las frecuencias de otros EA graves con incidencia $\geq 1\%$ durante el estudio fueron generalmente similares entre los dos grupos de tratamiento.

La incidencia global de los EA que provocaron la muerte en el grupo de pembrolizumab y en el grupo de placebo fue del 0,9% y del 0,3%, respectivamente. De las 7 muertes debidas a EA en el grupo de pembrolizumab, dos (una por embolia pulmonar y otra por encefalitis autoinmune) se produjeron en la fase adyuvante mientras que las 5 muertes restantes se produjeron durante la fase neoadyuvante (siendo las causas disfunción multiorgánica, infarto de miocardio, neumonía, neumonitis, sepsis y shock). Cuatro de las siete muertes debidas a EA se consideraron relacionadas con la medicación del estudio: una neumonitis, una embolia pulmonar y una encefalitis autoinmune se consideraron relacionados con

pembrolizumab y una sepsis/síndrome de disfunción orgánica múltiple se consideraron relacionados con la quimioterapia concomitante.

Respecto a los EA considerados de especial interés, ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo experimental que en placebo (43,6% vs. 21,9%). Los más frecuentes fueron las reacciones infusionales, el hipotiroidismo, el hipertiroidismo, la insuficiencia adrenal, la hepatitis, la colitis, las reacciones cutáneas graves, la neumonitis y la tiroiditis. La incidencia global de EA considerados de especial interés fue mayor en el grupo de pembrolizumab en comparación con la base de datos de seguridad existente para pembrolizumab, debido a la mayor duración de la exposición al tratamiento con pembrolizumab en el ensayo KEYNOTE-522.

Fase neoadyuvante

La incidencia de EA considerados de especial interés en la fase neoadyuvante fue mayor en el grupo de pembrolizumab en comparación con placebo (39,3% vs. 18,3%). La diferencia entre los brazos del estudio en cuanto a EA graves fue del 8,1% y en cuanto a efectos adversos grado 3-5 relacionados con el fármaco fue del 11,1%. El 9,8% de los pacientes en el grupo de pembrolizumab discontinuó alguno de los fármacos del tratamiento por un EA, frente al 2,3% en el grupo de placebo. Los EA más frecuentemente notificados (frecuencia \geq 2%) en el brazo de pembrolizumab fueron el hipotiroidismo, las reacciones infusionales, las reacciones de hipersensibilidad, el hipertiroidismo, y la insuficiencia adrenal.

Fase adyuvante

La incidencia de EA considerados de especial interés en la fase adyuvante fue mayor en el grupo de pembrolizumab en comparación con placebo (10,2% vs. 6,0%). La diferencia entre los brazos del estudio en cuanto a EA graves fue del 1,7% y en cuanto a efectos adversos grado 3-5 relacionados con el fármaco fue del 2,1%. El 1,4% de los pacientes en el grupo de pembrolizumab discontinuó alguno de los fármacos del tratamiento por un EA, frente al 0,3% en el grupo de placebo. El EA más frecuentemente notificado (frecuencia \geq 2%) en el brazo de pembrolizumab fue el hipotiroidismo.

En términos generales, pembrolizumab empeoró el perfil de seguridad de los esquemas de QT. El perfil de seguridad de pembrolizumab obtenido en el ensayo KEYNOTE-522 es consistente con el ya descrito anteriormente para este fármaco.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, se aplicaría con la consideración de que se trata de un nuevo enfoque en la terapia neoadyuvante y adyuvante. La escala ESMO-MCBS v.1.1 otorga a esta indicación de pembrolizumab una valoración A (mediante el formulario de evaluación 1, para nuevos diseños de terapias adyuvantes o nuevas terapias potencialmente curativas)³⁰ según los resultados del ensayo KEYNOTE-522, suponiendo que pembrolizumab aporta un beneficio clínico sustancial en la indicación estudiada en este informe. No obstante, la aplicación de esta escala se realiza respecto a un comparador que no es considerado el óptimo en una parte de la población incluida en el ensayo (pacientes con enfermedad residual tras el tratamiento neoadyuvante), por lo que, en ellos, el beneficio podría estar sobreestimado.

Se considera que la RPC mide adecuadamente el beneficio clínico, ya que es una adecuada variable subrogada de la supervivencia total³¹. Además, la relevancia clínica que supone un incremento estadísticamente significativo de la tasa de pacientes que alcanzan RPC es más elocuente si consideramos que los pacientes con CMTN disponen de opciones terapéuticas más limitadas que otros pacientes con CM^{8,9}. En el ensayo KEYNOTE-522, el incremento de la tasa de pacientes que alcanzan RPC en el grupo pembrolizumab frente a placebo fue del 9,2% (IC95%: 2,8%; 15,6%), en el análisis final, siendo este resultado estadísticamente significativo, si bien no se alcanza el valor delta objetivo del 15%, el límite superior del IC95% es sólo mínimamente superior al valor delta, y el límite inferior supone una mejora escasa frente a placebo (mejora del 2,8% en el análisis final, y del 1,6% en el análisis no preespecificado intermedio 4).

Por su parte, el HR de la SLE a los 24 meses de tratamiento es favorable de forma estadísticamente significativa a pembrolizumab (0,63, IC95%: 0,48; 0,82), si bien se ha de tener en cuenta que no se trata de los resultados finales. En el momento de redacción de este informe, los datos de SG disponibles son demasiado inmaduros. Un incremento estadísticamente significativo de ambas variables supondría, por sí mismo, un beneficio clínico significativo.

Los resultados finales de KEYNOTE-522, que aún no están disponibles, permitirán valorar definitivamente la relevancia clínica de los resultados analizados en este informe.

Discusión

Pembrolizumab, en combinación con QT como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, ha sido autorizado para el tratamiento del CMTN localmente avanzado o en estadio temprano con

riesgo alto de recidiva en adultos. El ensayo KEYNOTE-522 muestra resultados estadísticamente significativos para pembrolizumab en el análisis final de RPC y en el análisis intermedio de SLE, mientras que los resultados en SG son inmaduros y estadísticamente no significativos. La escala ESMO-MCBS ha considerado estos resultados como de relevancia clínica, otorgándole a pembrolizumab en esta indicación una valoración A, si bien, considerados individualmente, los resultados de RPC podrían ser limitados y los datos de SLE y SG se basan en análisis intermedios.

Se ha de considerar que tanto los pacientes en tratamiento con pembrolizumab como los tratados con placebo consiguieron tasas muy elevadas y similares de SG a los dos años, si bien es cierto que estos datos son poco maduros ya que se habían producido menos eventos de los esperados. Por tanto, quedaría pendiente de esclarecer, cuando se disponga de más datos, qué beneficio aporta pembrolizumab en cuanto a SG.

En el ensayo KEYNOTE-522, se evaluó pembrolizumab siguiendo únicamente la posología de 200 mg/3 semanas tanto en entorno neoadyuvante como en adyuvante. Sin embargo, se han autorizado las posologías de 200 mg/3 semanas y de 400 mg/6 semanas, basándose en la similitud de la exposición al fármaco, la saturación de la diana y el perfil de seguridad obtenidos en los estudios farmacocinéticos. El perfil de seguridad de la combinación de pembrolizumab y QT es desfavorable respecto a QT. El perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación es consistente con los datos de seguridad ya conocidos para este fármaco. La incidencia de EA graves relacionados con el tratamiento fue mayor en el grupo de pembrolizumab que en el grupo de placebo. Sin embargo, esto no impidió administrar QT neoadyuvante, lo cual es importante, ya que la administración de menos dosis de QT que las previstas se asocia a peores resultados a largo plazo.

Habitualmente, los regímenes de QT en CMTN estadio II-III están basados en esquemas neoadyuvantes AC-T o EC-T, con o sin un derivado de platino. En los últimos años, se ha demostrado la utilidad de capecitabina como una opción en pacientes con CMTN y enfermedad residual tras la cirugía, constituyendo una opción de tratamiento según la ESMO¹⁰. El ensayo CREATE-X, llevado a cabo en población asiática, y que incluyó un 32,2% de pacientes con CMTN, demostró que capecitabina, dentro de un esquema adyuvante, prolongaba la supervivencia libre de enfermedad en CM. En el subgrupo de pacientes con CMTN, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en pacientes CMTN tratados con capecitabina fue del 69,8% vs. 56,1% para placebo (HR=0,58, IC95%: 0,39; 0,87); y la tasa de SG fue del 78,8% vs. 70,3% (HR= 0,52, IC 95%: 0,30; 0,90)¹⁵, pero el ensayo KEYNOTE-522 se diseñó antes de que se publicaran estos resultados, por lo que no se incorporó capecitabina al diseño del ensayo como parte del tratamiento adyuvante. Por tanto, no disponemos de comparaciones directas entre pembrolizumab y capecitabina en el tratamiento adyuvante del CMTN.

Los resultados del ensayo clínico OlympiA, en el que se evaluó el tratamiento en adyuvancia con olaparib en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo previamente tratadas con tratamiento local y quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, demostraron que el tratamiento adyuvante con olaparib durante un año prolongó la supervivencia libre de enfermedad invasiva, la supervivencia libre de enfermedad a distancia, y la SG en pacientes con CM HER2 negativo de alto riesgo en fase inicial (incluido el CMTN) con mutaciones de la línea germinal BRCA1/2^{32,33}.

En cuanto al resto de inhibidores de PD-1/PD L1, se ha estudiado la utilidad de atezolizumab y durvalumab en el CMTN en el contexto neoadyuvante. Sin embargo, la EMA consideró que el balance beneficio/riesgo de la administración de atezolizumab en el ensayo IMpassion031 (en un escenario temprano, similar al KEYNOTE-522) era desfavorable en un análisis provisional, y la compañía retiró la solicitud de autorización de comercialización^{18,34}. Por otra parte, atezolizumab está autorizado en CMTN localmente avanzado irreseccable o metastásico (en combinación con nab-paclitaxel en tumores que expresan PD-L1 \geq 1% y que no hayan recibido quimioterapia previa frente a la metástasis), no suponiendo, por tanto, una opción adecuada en enfermedad reseccable³⁵. Asimismo, en el ensayo fase II GeparNuevo, durvalumab administrado junto con nab-paclitaxel seguido de durvalumab más EC en régimen de densidad de dosis, no consiguió un incremento estadísticamente significativo en la tasa de RPC frente a placebo, si bien se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en cuanto a supervivencia libre de enfermedad invasiva y supervivencia global a los 3 años de seguimiento^{19,20}. Por tanto, en el momento de redacción de este informe, ni atezolizumab ni durvalumab se pueden considerar opciones adecuadas de tratamiento en neoadyuvancia de CMTN.

Conclusión

Pembrolizumab, en combinación con QT como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, ha sido autorizado para el tratamiento del CMTN localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva en adultos (tamaño tumoral > 1 cm pero \leq 2 cm de diámetro con afectación ganglionar, o tamaño tumoral > 2 cm de diámetro con independencia de la afectación ganglionar).

En el análisis final de la RPC dentro del ensayo KEYNOTE-522, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para pembrolizumab en el esquema estudiado. Los resultados del análisis intermedio de la SLE fueron estadísticamente significativos y se pueden considerar relevantes hasta el momento. Los datos de SG obtenidos son inmaduros y no significativos, con una estimación puntual de HR menor a uno. No obstante, se espera que los resultados finales de KEYNOTE-522, que aún no están

disponibles, permitan valorar definitivamente la relevancia clínica de los resultados analizados en este informe.

El análisis de subgrupos no mostró ningún indicio que pudiera definir un perfil de eficacia distinto en alguna población de pacientes.

El perfil de seguridad es acorde con el ya conocido para pembrolizumab y para combinaciones de inmunoterapia con QT. Los sujetos que recibieron pembrolizumab reportaron tasas mayores o, al menos, similares a placebo de EA, EA considerados graves, EA considerados de especial interés, EA que llevaron a la interrupción del fármaco del estudio y EA mortales. Esto fue especialmente evidente en el contexto neoadyuvante, poniendo de manifiesto la mayor toxicidad del tratamiento con pembrolizumab cuando se combina con QT.

Se ha de tener en cuenta que el ensayo KEYNOTE-522 presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, el diseño del ensayo pivotal no permite desligar la contribución de pembrolizumab a cada fase de tratamiento. Se desconoce si es necesario administrar pembrolizumab en ambos escenarios, neoadyuvante y adyuvante, y los resultados obtenidos sólo pueden discutirse en el contexto de una indicación de pembrolizumab como tratamiento conjunto neoadyuvante y adyuvante. En segundo lugar, la evaluación se basa parcialmente en los análisis intermedios de SLE y SG, y los datos de SG son todavía inmaduros. Por otro lado, no hay datos comparativos de pembrolizumab respecto al uso de capecitabina como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad residual tras la quimioterapia neoadyuvante, o respecto a olaparib en pacientes que presenten mutación en BRCA1/2.

Los pacientes estudiados en el ensayo pivotal tenían una enfermedad en estadio IIB o IIIA/B y buen estado funcional (ECOG 0/1), independientemente de la expresión de PD-L1. El esquema de QT concomitante será preferiblemente semejante al utilizado en el ensayo KEYNOTE-522, por ser el único del que existen datos en la actualidad; es decir, siempre que las características del paciente lo permitan, se utilizará un esquema compuesto por antraciclinas, taxanos, ciclofosfamida y carboplatino. El tratamiento con pembrolizumab seguirá el esquema neoadyuvante de ocho dosis de 200 mg cada tres semanas o cuatro dosis de 400 mg cada seis semanas, o hasta progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido del tratamiento adyuvante con pembrolizumab en monoterapia en nueve dosis de 200 mg cada tres semanas o cinco dosis de 400 mg cada seis semanas, o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que hayan experimentado progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable relacionada con pembrolizumab como tratamiento neoadyuvante no deben recibirlo como tratamiento adyuvante.

Teniendo en cuenta que apenas se dispone de alternativas específicamente indicadas en CMTN en el estadio estudiado y los resultados aún inmaduros en SLE y SG, pembrolizumab es una opción de tratamiento en pacientes adultos con CMTN localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva (T1c con afectación ganglionar N1-2; o T2-4 con N0-2, de acuerdo con los criterios del AJCC, 7ª edición (es decir, tamaño tumoral > 1 cm pero \leq 2 cm de diámetro con afectación ganglionar, o tamaño tumoral > 2 cm de diámetro con independencia de la afectación ganglionar)).

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

Los Laboratorios Titulares cuyos principios activos estén citados en el IPT, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación de Economía de la Salud (AES), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española de Cáncer de Mama Metastásico (AECMM) y la Asociación de pacientes de cáncer de mama, ginecológico y hereditario (AMOH) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares		
Nombre	Pembrolizumab ²⁴	Capecitabina ³⁶
Presentación	Concentrado para solución para perfusión 100 mg/4ml	Comprimidos recubiertos 150 y 500 mg
Posología	Tratamiento neoadyuvante (en combinación con QT) en 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante en 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable.	1250 mg/m ² administrados dos veces al día durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días. (Duración recomendada: 6–8 ciclos según guías clínicas ⁹)
Indicación aprobada en FT o no	En combinación con QT como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, para adultos con CMTN localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva	En monoterapia para pacientes con CM localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina
Efectos adversos	Muy frecuentes: hipotiroidismo, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hipocalcemia, apetito disminuido, hipocalcemia, apetito disminuido, cefalea, neuropatía periférica, mareo, disgeusia, hipertensión. alopecia, erupción, prurito, artralgia, dolor musculoesquelético, miositis, fatiga, astenia, pirexia, edema, ALT y AST elevadas	Muy frecuentes: eritrodisestesia palmo-plantar, diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal, anorexia, fatiga y astenia.
Utilización	Administración en hospital de día	Se recomienda realizar pruebas de

de recursos		<p>genotipo y/o fenotipo de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) antes del inicio del tratamiento³⁷.</p> <p>Los pacientes con deficiencia de DPD tienen un incremento del riesgo de toxicidad (estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas, muerte).</p> <p>Administración en domicilio.</p>
Conveniencia**	Tratamiento intravenoso cada 3 o 6 semanas	Tratamiento oral dos veces al día
Otras características diferenciales		Opción de tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad residual tras cirugía.

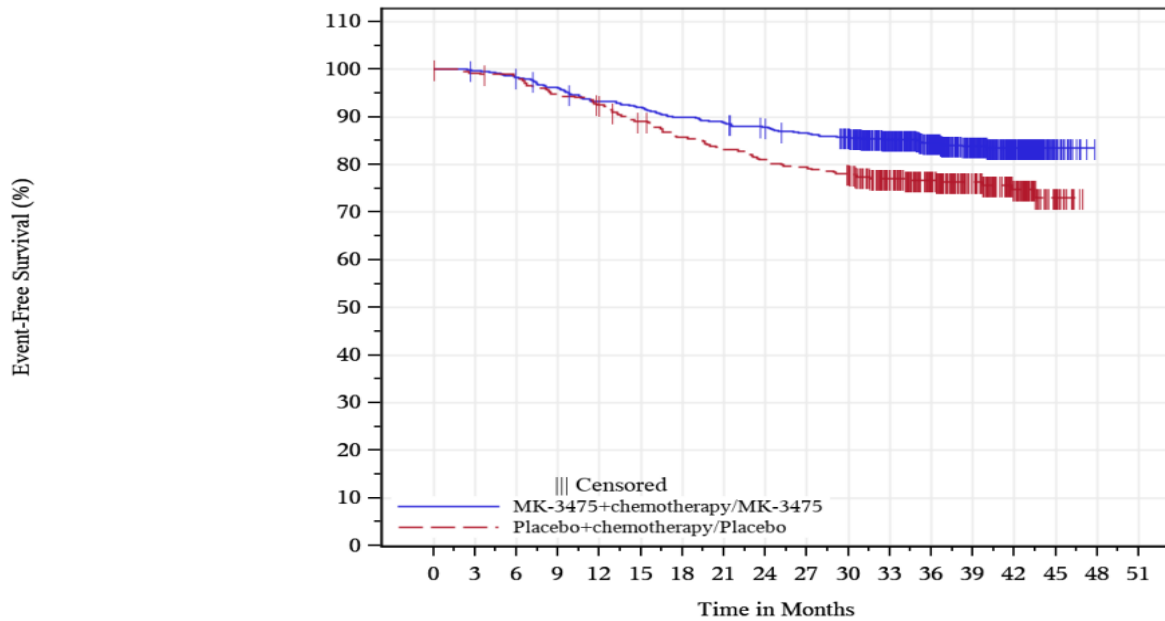
Tabla 4. RPC según estado de PD-L1 (AI2).

	MK-3475 + chemotherapy			Placebo + chemotherapy			MK-3475 + chemotherapy vs Placebo + chemotherapy Difference in % (95% CI) [†]
	N	Number of pCR	pCR Rate % (95% CI)	N	Number of pCR	pCR Rate % (95% CI)	
Overall	669	428	64.0 (60.2, 67.6)	333	182	54.7 (49.1, 60.1)	9.2 (2.8, 15.6)
Tumor PD-L1 status							
PD-L1 (+)	560	376	67.1 (63.1, 71.0)	271	158	58.3 (52.2, 64.2)	9.0 (2.1, 16.0)
PD-L1 (-)	109	52	47.7 (38.1, 57.5)	59	22	37.3 (25.0, 50.9)	10.3 (-5.9, 25.7)

Tabla 5. SLE según estado de PD-L1 (AI4).

	MK-3475 + chemotherapy / MK-3475		Placebo + chemotherapy / Placebo		MK-3475 + chemotherapy / MK-3475 vs. Placebo + chemotherapy / Placebo Hazard Ratio (95% CI) ^a
	N	Number of Events (%)	N	Number of Events (%)	
PD-L1 CPS 1 Cutoff					
PD-L1 CPS ≥ 1	656	98(14.9%)	317	68(21.5%)	0.67(0.49,0.92)
PD-L1 CPS < 1	128	25(19.5%)	69	25(36.2%)	0.48(0.28,0.85)
PD-L1 CPS 10 Cutoff					
PD-L1 CPS ≥ 10	393	38(9.7%)	177	30(16.9%)	0.54(0.33,0.87)
PD-L1 CPS < 10	391	85(21.7%)	209	63(30.1%)	0.69(0.50,0.96)
PD-L1 CPS 20 Cutoff					
PD-L1 CPS ≥ 20	247	17(6.9%)	121	19(15.7%)	0.41(0.21,0.78)
PD-L1 CPS < 20	537	106(19.7%)	265	74(27.9%)	0.68(0.50,0.91)

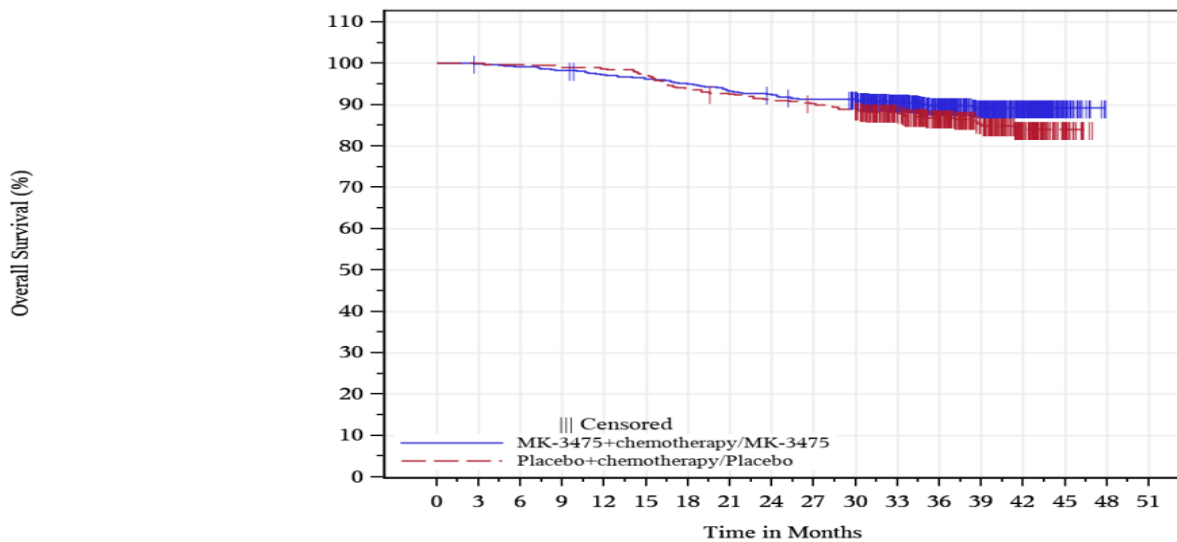
Figura 1. Distribución Kaplan-Meier de la SLE en el AI 4 (población ITT)²⁵.



Pacientes en riesgo

MK-3475+chemotherapy/MK-3475	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Placebo+chemotherapy/Placebo	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

Figura 2. Distribución Kaplan-Meier de la SG en el AI 4 (población ITT)²⁵.



Pacientes en riesgo

MK-3475+chemotherapy/MK-3475	784	782	777	770	759	752	742	729	720	712	701	586	461	323	178	30	0	0
Placebo+chemotherapy/Placebo	390	390	389	386	385	380	366	360	354	350	343	286	223	157	89	17	0	0

Figura 3. Forest Plot de RPC por subgrupos (IA4).

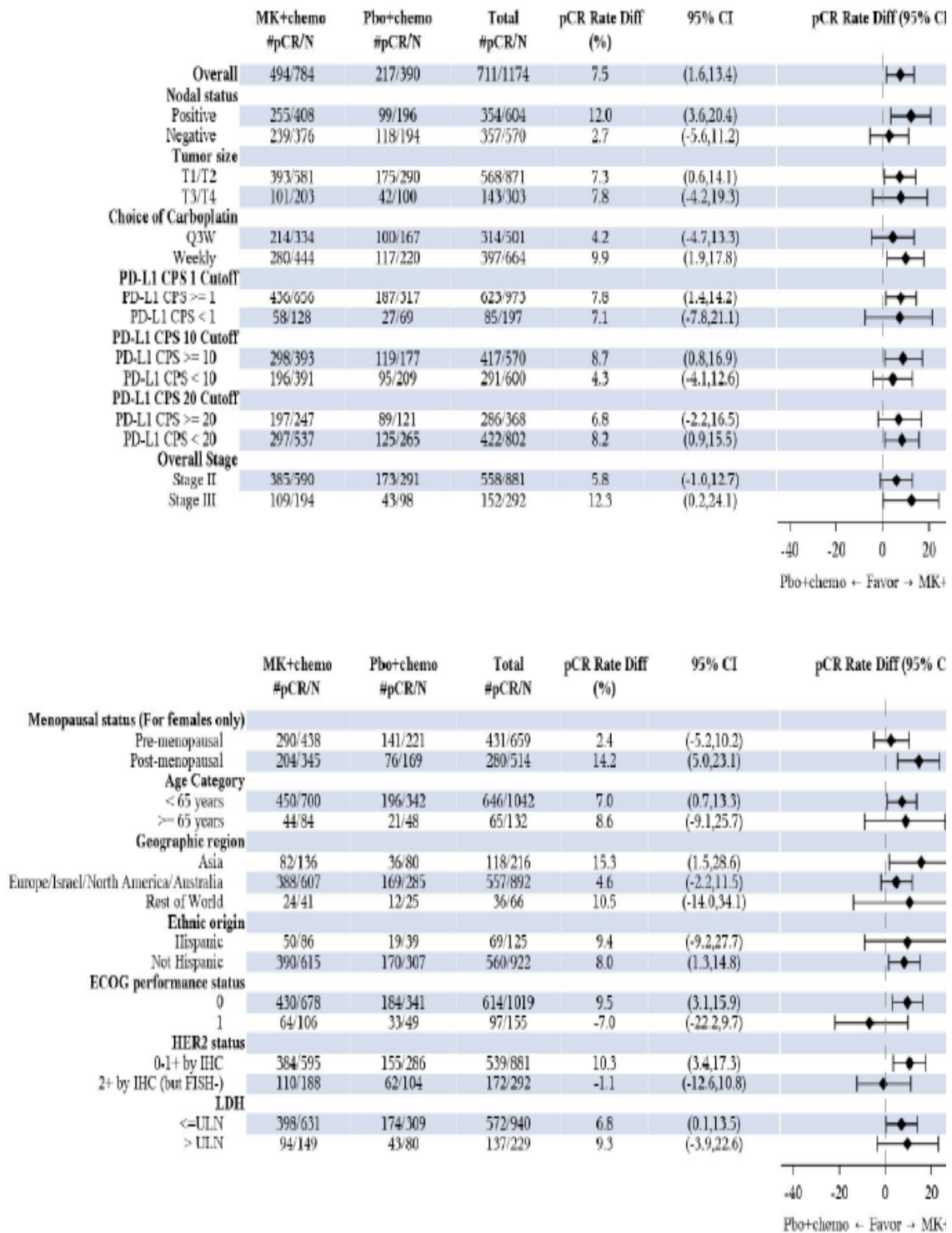
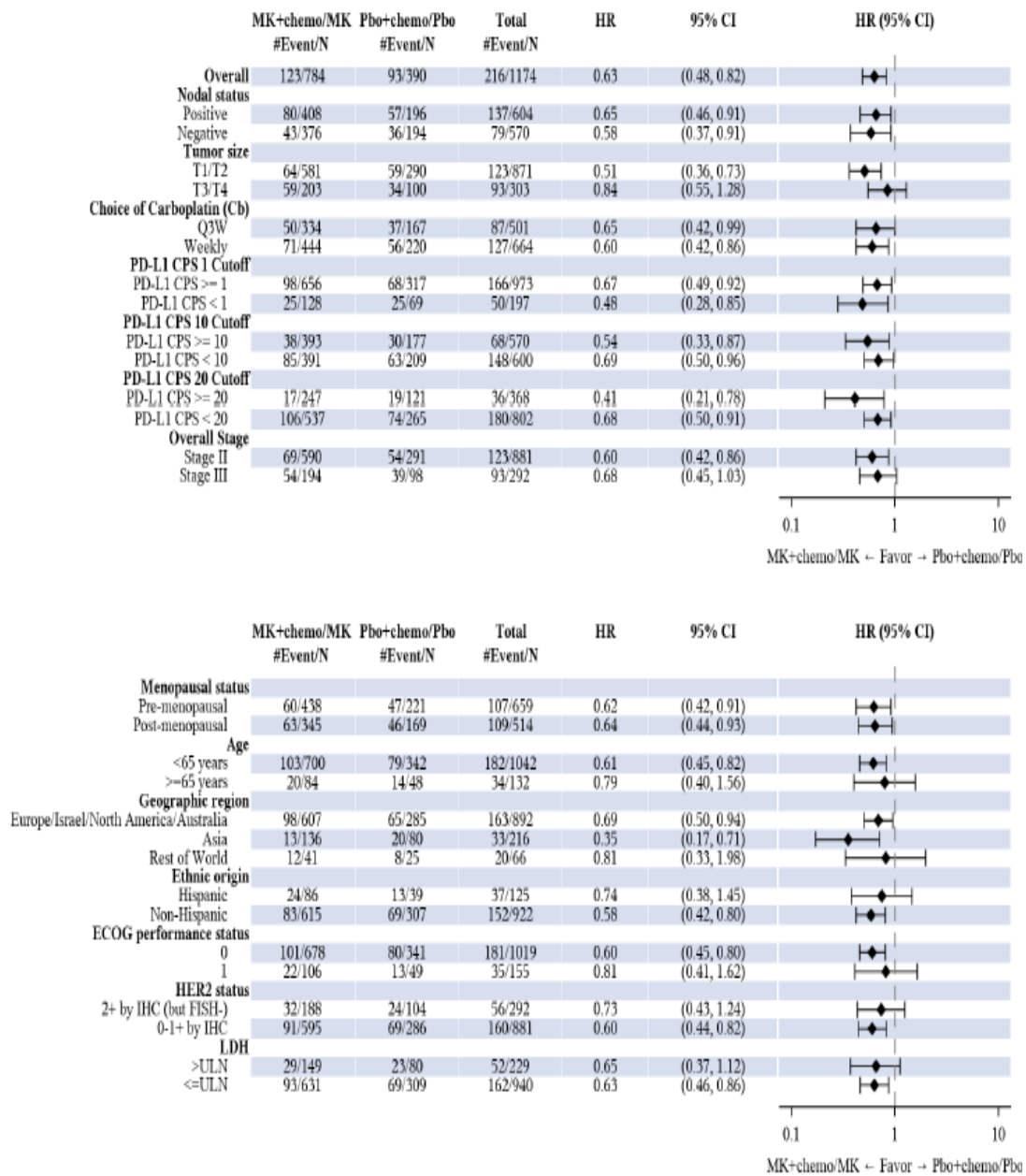


Figura 4. Forest Plot de SLE por subgrupos (IA4).



Referencias

1. Santaballa Bertrán, A. Información sobre el Cáncer de Mama. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2020 Feb. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama> [Última consulta: 27/06/2022].
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2021. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf [Última consulta:17/05/2023].
3. International Agency for Research on Cancer (Globocan). Cancer today: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2018. World Health Organization 2020 Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home> [Última consulta:17/05/2023].
4. Anders, C.K., Carey, L.A. ER/PR negative, HER2-negative (triple-negative) breast cancer. UpToDate website. <https://www.uptodate.com/contents/er-pr-negative-her2-negative-triple-negative-breast-cancer> Updated March 15, 2022. [Última consulta: 27/06/2022].
5. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> [Última consulta: 17/05/2023].
6. Mittendorf, E. A., Philips, A. V., Meric-Bernstam, F., Qiao, N., Wu, Y., Harrington, S., et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014; 2(4); 361-370.
7. Stovgaard, E. S., Dyhl-Polk, A., Roslind, A., Balslev, E., Nielsen, D. PD-L1 expression in breast cancer: expression in subtypes and prognostic significance: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174(3); 571-584.
8. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I.T. et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-1220.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer. Version 4.2022.
10. Burstein, H.J., Curigliano, G., Thürlimann, B., Weber, W.P., Poortmans, P.; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021; Oct;32(10):1216-1235.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet* 2023; 401: 1277-92.
12. Poggio, F., Bruzzone, M., Ceppi, M., Pondé, N.F., La Valle, G., Del Mastro, L., et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29(7); 1497-1508.
13. Pandey, J., Balolong-Garcia, J., Cruz-Ordinario, M., Que, F. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2019;19(1);1065.
14. Pathak, N., Sharma, A., Elavarasi, A., Sankar, J., Deo, S. V. S., Sharma, D. N., et al. Moment of truth-adding carboplatin to neoadjuvant/adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer improves overall survival: An individual participant data and trial-level Meta-analysis. *Breast* 2022; 64;7-18.
15. Masuda, N., Lee, S-J., Ohtani, S., Im, Y-H., Lee, E-S., Yokota, I., et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376: 2147-2159.
16. Lluch, A., Barrios, C.H., Torrecillas, L., Ruiz-Borrego, M., Bines, J., Segalla, J., et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/ 2004-01). *J Clin Oncol*. 2020; 38:203-213.

17. Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER-2 negativo con mutaciones BRCA 1/2 (IPT 60/2021. VI). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_60-2021-Lynparza.pdf?x31614 [Última consulta: 31/08/2023].
18. Mittendorf, E. A., Zhang, H., Barrios, C. H., Saji, S., Jung, K. H., Hegg, R., et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396(10257); 1090-1100.
19. Loibl, S., Untch, M., Burchardi, N., Huober, J., Sinn, B. V., Blohmer, J. U., et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol* 2019; 30(8); 1279-1288.
20. Loibl, S., Schneeweiss, A., Huober, J., Braun, M., Rey, J., Blohmer, J. U., et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol* 2022;33(11);1149-1158.
21. Schmid, P., Cortes, J., Puzstai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(9);810-821.
22. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html [Última consulta: 31/08/2023].
23. European Medicines Agency. European Public Assessment Report-Variation. Keytruda® (EMA/257879/2022). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Última consulta: 31/08/2023].
24. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (EMA/CHMP/205/95 Rev.6). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [Última consulta: 01/07/2022].
25. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2) Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2_en.pdf [Última consulta: 01/07/2022].
26. Gray, R., Bradley, R., Braybrooke, J., Liu, Z., Peto, R., Davies, L., et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019; 393(10179);1440-1452.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of triple-negative early or locally advanced breast cancer (Technology appraisal guidance [TA851]). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta851/resources/pembrolizumab-for-neoadjuvant-and-adjuvant-treatment-of-triplegenegative-early-or-locally-advanced-breast-cancer-pdf-82613547180997> [Última consulta: 17/05/2023].
28. Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Recommendation. Pembrolizumab (Keytruda) for the treatment of adult patients with high-risk early-stage triple negative breast cancer in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment after surgery. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0279%20Keytruda%20TNBC%20%20Final%20CADTH%20Recommendation%20Final.pdf> [Última consulta: 10/11/2022].
29. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis sur les médicaments. Pembrolizumab Keytruda solution à diluer pour perfusion, nouvelle(s) indication(s). Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19887_KEYTRUDA_sein_triple_neg_adjuvant_PIC_EI_AvisDef_CT19887.pdf [Última consulta: 24/01/2023].

30. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards v1.1. Pembrolizumab in combination with ChT as neoadjuvant treatment and then continued as monotherapy as adjuvant treatment after surgery, is indicated for the treatment of adults with locally advanced, or early-stage triple-negative breast cancer at high risk of recurrence [Última actualización: 27/04/2022]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-285-1> [Última consulta: 28/06/2022].
31. Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J.P., Wolmark, N., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72.
32. Tutt, A. N., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1-or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384(25); 2394-2405.
33. Geyer, C. E., Garber, J. E., Gelber, R. D., Yothers, G., Taboada, M., Ross, L., et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 2022; 33(12), 1250-1268.
34. Roche Registration GmbH. Withdrawal of Type II Variation EMEA/H/C/004143/II/0052 for Tecentriq (atezolizumab), 840 mg, solution for infusion. 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-letter/withdrawal-letter-tecentriq-ii-52_en.pdf [Última consulta: 31/08/2023].
35. Informe de posicionamiento terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en mujeres con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico (IPT,42/2021. V1). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_42-2021-Tecentriq-nabpaclitaxel.pdf?x42382 [Última consulta: 31/08/2023].
36. Ficha técnica de Xeloda® (capecitabina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00163002/FT_00163002.html [Última consulta: 28/06/2022].
37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de seguridad. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (MUH (FV), 8/2020). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/> [Última consulta: 15/07/2022].