

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 80-2022/V1/24102022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia en cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico, PD-L1 positivo y CPS ≥ 10

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2022

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama 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 años (1).

El cáncer de mama fue el tumor más diagnosticado en mujeres en 2020 en todo el mundo (2.261.419 de casos) (2).

De acuerdo con los datos Globocan (3), se diagnosticaron en el 2020 en España 34.088 nuevos casos de cáncer de mama (casi en su totalidad en mujeres) con una incidencia bruta y ajustada por edad de 143,4 y 77,5 por cada 100.000 habitantes respectivamente. La tasa de incidencia es ligeramente superior a la europea, tanto bruta como ajustada por edad (137,2 y 74,3 respectivamente). En 2020 el número de fallecimientos por cáncer de mama fue de 6.606, con una tasa de mortalidad bruta y ajustada por edad de 27,8 y 10,6 por cada 100.000 habitantes respectivamente. La mortalidad en España es inferior a la media europea, cuya tasa de mortalidad bruta y ajustada por edad son 36,6 y 14,8 respectivamente.

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 (menos de 40 años) y constituye un 10-15% del total del cáncer de mama. La supervivencia a 5 años se estima en un 91% en enfermedad localizada al diagnóstico, descendiendo a un 12% en enfermedad metastásica (4). Entre un 20%-60% de los tumores triple negativo expresan PD-L1, constituyendo una diana terapéutica importante en este tipo de cáncer (5).

En el cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente avanzado (irresecable) o metastásico, la finalidad del tratamiento es prolongar la supervivencia y mantener o aumentar la calidad de vida de las pacientes paliando los síntomas. En estas pacientes, los tratamientos hormonales y las terapias dirigidas frente a HER2 son ineficaces, al no

existir receptores para estos fármacos, constituyendo la quimioterapia la base del tratamiento.

En primera línea se prefiere la administración en monoterapia de antraciclinas o especialmente taxanos (también válido para pacientes con progresión tardía que hayan recibido estos fármacos en (neo) adyuvancia hace más de un año). En pacientes pretratadas con taxanos o antraciclinas se plantean otras opciones como vinorelbina, capecitabina o eribulina. Si la enfermedad es de rápida progresión o la paciente está en situación de crisis visceral se suele plantear la combinación de taxanos y antraciclinas o, como alternativa con menor evidencia, la combinación de bevacizumab y paclitaxel: otra alternativa es carboplatino y gemcitabina en pacientes más jóvenes (6)(7). Es importante tener en cuenta que actualmente, en pacientes de alto riesgo para la mutación BRCA, el CMTN se ha descrito como un potente predictor de portar dicha mutación. Concretamente, en población de alto riesgo el hecho de que el tumor sea triple negativo se ha asociado con un riesgo cinco veces mayor de portar una mutación en BRCA1 (8). Actualmente se contempla carboplatino en primera línea de tratamiento como una opción habitualmente preferible a los taxanos en pacientes portadoras de mutación BRCA1/2 (6).

En líneas posteriores, en pacientes pretratados con taxanos y antraciclinas y que no precisen terapia en combinación, podrían recibir capecitabina, vinorelbina, y eribulina en monoterapia; en contextos en los que esté aprobado, una alternativa de segunda o posteriores líneas puede ser sacituzumab-govitecan (9). Otras opciones, en recurrencias tardías (>1 año), son otra formulación de taxano o antraciclinas (si no se ha alcanzado el límite de toxicidad cardíaca acumulativa o hay factores de riesgo que propicien dicha cardiotoxicidad). En pacientes con mutación del BRCA se han autorizado inhibidores de la poli-ADP-ribosapolimerasa (olaparib y tazolaparib) (6), que las guías actuales incluyen como una opción de tratamiento en primera línea, alternativa a la quimioterapia.

Actualmente, a dichos pacientes se les cuantifica la expresión celular de PD-L1. Si resulta positivo se recomienda comenzar en primera línea con terapia dirigida contra esta proteína en combinación con quimioterapia. Actualmente, en pacientes con una cuantificación de PD-L1 $\geq 1\%$, la recomendación es administrar atezolizumab en combinación con un taxano (nab-paclitaxel). Recientemente, se ha aprobado pembrolizumab en combinación con nab-paclitaxel, paclitaxel, o gemcitabina/carboplatino en primera línea con una expresión de PD-L1 CPS ≥ 10 , objeto de este informe (10).

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

En este informe se analiza la indicación de pembrolizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CMTN localmente avanzado no reseable o metastásico, PD-L1 positivo y CPS ≥ 10 previamente no tratadas con quimioterapia en enfermedad localmente avanzada y metastásica.

Pembrolizumab está comercializado en forma de solución para perfusión. La dosis de pembrolizumab recomendada para esta indicación es de 200mg cada 3 semanas o 400mg cada 6 semanas perfundidos durante 30 minutos. Se debe administrar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No se contemplan reducciones de dosis, siendo necesaria la interrupción temporal para el manejo de las reacciones adversas o definitivo si ésta reviste la suficiente gravedad (generalmente \geq grado 3) (10).

Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG 4 que actúa potenciando la respuesta inmune antitumoral de las células T, uniéndose con gran afinidad al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1) y antagonizando su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. Esta unión receptor-ligando, en condiciones normales, inhibe la proliferación de los linfocitos T y la producción de citoquinas. Por tanto, esta interacción previene esta inhibición, aumentando la respuesta inmune contra la célula tumoral. Las características farmacocinéticas 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 (11). Se ha observado mediante modelos farmacométricos que la exposición al fármaco y la concentración mínima es similar en el régimen de 200 mg cada 3 semanas y 400 mg cada 6

semanas, sin que haya diferencias en el perfil de seguridad (a pesar del aumento de la concentración máxima) (12).

Eficacia

Los datos de eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del CMTN irreseable o metastásico provienen del ensayo clínico fase 3 Keynote-355. El estudio consta de dos partes. La primera parte (estudio abierto) evaluó la seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina/carboplatino) en pacientes con CMTN inoperable o metastásico, que no habían recibido quimioterapia para enfermedad avanzada.

En la segunda parte del estudio (aleatorizado doble ciego) se evaluó la seguridad y eficacia de pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas) en combinación con quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina/carboplatino) vs. placebo en combinación con quimioterapia.

La población en estudio consistió en mujeres adultas con enfermedad metastásica o localmente avanzada no subsidiaria de tratamiento curativo, que no hubieran iniciado tratamiento para ésta, con buen estado funcional (ECOG 0-1) y orgánico. Si las pacientes habían recibido quimioterapia (neo)adyuvante, debían haber recibido antraciclinas a menos que éstas estuvieran contraindicadas. En el caso de que no hubieran recibido (neo) adyuvancia (presentación avanzada/metastásica *de novo*), las pacientes solo eran candidatas al estudio si las antraciclinas estaban contraindicadas o no eran consideradas la opción preferible de tratamiento por el médico responsable.

Se excluyeron pacientes con enfermedad metastásica de sistema nervioso central, excepto con lesiones estables y previamente tratadas (sin quimioterapia). No se permitió la inclusión de pacientes con antecedentes recientes de patologías autoinmunes que requiriesen tratamiento sistémico, así como de pacientes inmunodeprimidos.

En este estudio se realizó una aleatorización estratificada de 847 pacientes según tipo de quimioterapia, administración de tratamiento previo con el mismo quimioterápico y expresión de PD-L1 positiva (CPS ≥ 1) o negativa (CPS < 1). El subgrupo de CPS ≥ 10 se añadió como enmienda al protocolo posteriormente.

La ratio de aleatorización fue de 2:1 hacia brazo experimental. Se aleatorizaron 566 pacientes a pembrolizumab (200 mg/3 semanas) + quimioterapia y 281 a placebo + quimioterapia. La quimioterapia usada fueron taxanos los días 1,8,15 cada 28 días (paclitaxel 90 mg/m² o nab-paclitaxel 100 mg/m²) o gemcitabina-carboplatino los días 1 y 8 cada 21 días (1000 mg/m² y área bajo la curva de 2 respectivamente).

Todas las pacientes fueron de sexo femenino y la mediana de edad fue de 53.3 años. La mayoría de las pacientes eran de raza caucásica (68,4%) y de origen europeo (48,1%). La mayoría de las pacientes tenían un buen estado funcional, con ECOG 0-1 y eran pacientes con enfermedad metastásica recurrente (67,1%) con intervalo libre de enfermedad superior a 12 meses (49,2%) sin historia de metástasis de sistema nervioso central (96,6%) y que no habían recibido la misma quimioterapia a las que se les aleatorizó en el estudio (78,3%). En el estudio un 31,5% de pacientes recibieron nab-paclitaxel, un 13,3% paclitaxel y un 54,7% gemcitabina/carboplatino. Un 64,5% de las pacientes había recibido quimioterapia previa adyuvante o neoadyuvante, en la mayoría de casos con antraciclinas o taxanos. La mayoría de la población era PD-L1 positivo (75,1%) pero únicamente un 38,1% (323 pacientes) de la población total tenía una expresión de PD-L1 \geq 10. Las características demográficas de la subpoblación en la que se aprobó el fármaco en combinación (CPS \geq 10 mediante análisis IHC 22C3 pharmDx) fueron similares a la población total.

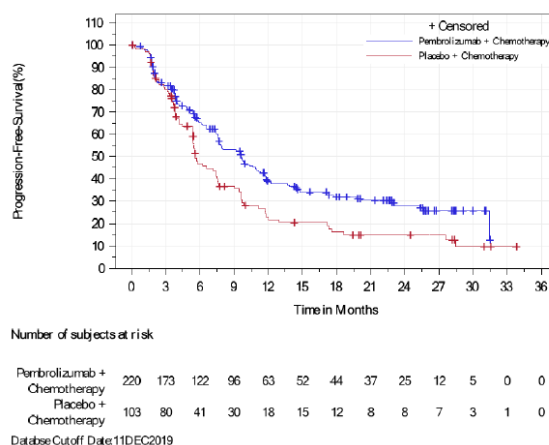
Las dos variables principales para la valoración de la eficacia fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un comité ciego independiente y la supervivencia global. (SG) Estas dos variables se evaluaron tanto en la población global (evaluada por intención de tratar (ITT)), como en el grupo de pacientes con expresión de CPS \geq 1 y CPS \geq 10. Como variables secundarias se analizaron la tasa y la duración de la respuesta objetiva. Asimismo, el perfil de seguridad y tolerabilidad y la evaluación de la calidad de vida según los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23 constituyeron objetivos secundarios. De forma exploratoria se midió la calidad de vida según el cuestionario EQ-5D-5L y la SLP evaluada por el investigador de acuerdo con los criterios irRECIST.

La SLP se analizó en el segundo de los análisis intermedios planeados, en diciembre de 2019 (preestablecido como análisis final de SLP). En este análisis, la mediana de seguimiento en la población CPS \geq 10 fue de 19,2 meses. Ocurrieron 139 eventos (61,8%) en el brazo experimental y 79 (76,7%) en el brazo control. La mediana de SLP en pembrolizumab + quimioterapia en pacientes con CPS \geq

10% fue de 9,7 meses (IC 95% 7,6-11,3) y la de placebo + quimioterapia de 5,6 meses (IC 95% 5,3-7,5). El análisis estadístico de esta población dio como resultado una HR 0,65 (IC 95% 0,49-0,86), p=0,0012 (estadísticamente significativo según el plan estadístico previsto). En la población PD-L1 positivo (CPS \geq 1), la mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo con tratamiento experimental fue 7,6 meses (IC 95% 6,6-8,0) y 5,6 meses (IC 95% 5,4-7,4) con una HR 0,74 (IC 95% 0,61-0,90) p=0,0014 que no resultó estadísticamente significativo según el análisis preestablecido. En la población global, la mediana de SLP en el grupo con tratamiento experimental fue 7,5 meses (IC 95% 6,3,-7,7) y 5,6 (IC 95% 5,4-7,3) con una HR de 0,82 (IC 95% 0,69-0,97), con una p nominal de 0,0112 (no testada formalmente según el plan de análisis jerárquico). El porcentaje de eventos para la población PD-L1 positiva y total también se encontraban en torno al 70% en el corte de datos.

Los resultados de SLP se mantuvieron en el corte de datos de junio de 2021. En la población CPS \geq 10, la mediana de SLP fue de 9,7 meses (IC 95% 7,6-11,3) en el grupo experimental y 5,6 (95% IC 3,6-11,8) en el grupo placebo. Se obtuvo una HR de 0,66 (IC 95% 0,5-0,88), p no formalmente testada (según el plan estadístico) de 0,0018.

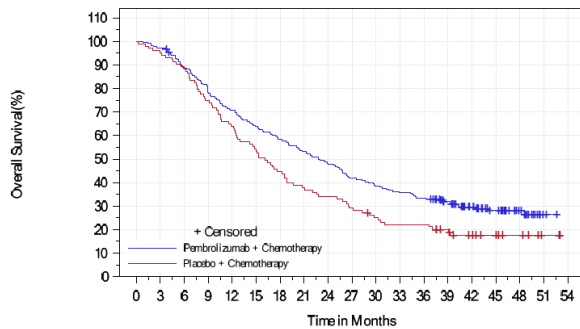
Figura 1: Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en pacientes con CPS \geq 10.



En cuanto a SG, el corte final de datos tuvo lugar en junio de 2021 (preestablecido como análisis final de esta variable) cuando habían ocurrido 155 eventos (70,5%) en el grupo experimental y 84 (81,6%) en el grupo control. La mediana de supervivencia en la población CPS \geq 10 fue de 23 meses (IC 95% 19-26,3) en el brazo de pembrolizumab y de 16,1

(IC 95% 12,6-18,8) en el grupo placebo. Se obtuvo una HR de 0,73 (IC 95% 0,55-0,95), $p=0,0093$ (estadísticamente significativa según el plan previsto). En el subgrupo PD-L1 positivo (CPS ≥ 1), se encontró una HR de 0,86 (IC 95% 0,72-1,04), $p=0,0563$ que no alcanzó la significación estadística. La supervivencia global en la población total no se testó formalmente, pero se mostró una HR de 0,89 (IC 95% 0,76-1,05). La mediana de seguimiento fue de 16,7 meses (rango 0,2-53,1) en la población total del estudio y 20,2 meses (rango 0,3-53,1) en la población CPS ≥ 10 . No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los ítems de calidad de vida (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQBR23).

Figura 2: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia global en pacientes con CPS ≥ 10 .



Number of subjects at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Pembrolizumab + Chemotherapy	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
Placebo + Chemotherapy	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

Database Cutoff Date:15JUN2021

Es destacable (se examinará con más profundidad en la discusión) que, en la población CPS ≥ 10 , parece que el análisis por subgrupos respecto al tipo de quimioterapia usada mostraba diferencias en la magnitud del efecto. Según la quimioterapia de combinación, se mostró una interacción dudosa, con incertidumbre de eficacia en el subgrupo que recibió carboplatino/gemcitabina (13) (14).

En cuanto al tratamiento previo con quimioterapia tanto neoadyuvante como adyuvante, aparece también una interacción dudosa que podría indicar mayor beneficio en SG en pacientes sin quimioterapia previa.

Figura 3: Forest Plot del análisis por subgrupos de la SLP en población CPS ≥ 10 (corte de diciembre 2019)

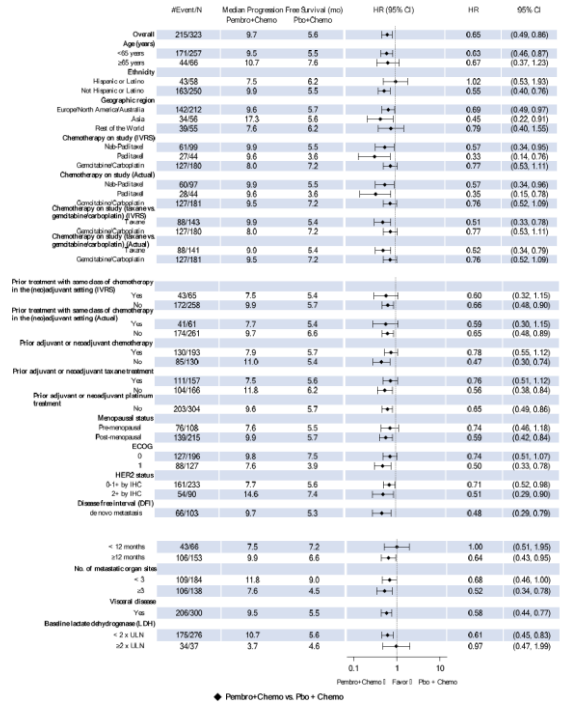
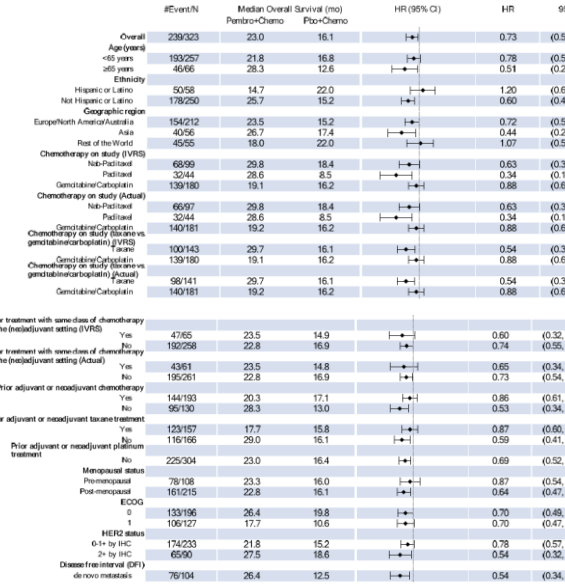
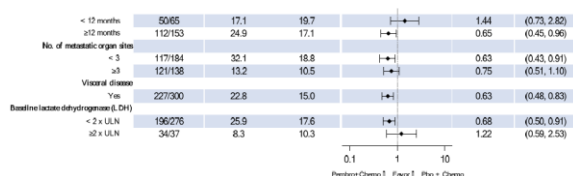


Figura 4: ForestPlot del análisis por subgrupos de la SG en población CPS ≥ 10 (corte de junio 2021)





Limitaciones, validez y utilidad práctica

Los resultados del estudio son aplicables únicamente a la población PD-L1 positiva con CPS ≥ 10 , que representó el 38,1% de la población total incluida en el ensayo. Las limitaciones que presenta este estudio vienen sobre todo dadas por la aparente diferencia de beneficio en SG en subgrupos concretos, relacionados con la quimioterapia previa o concomitante utilizada. En ambos casos, los análisis son preespecificados y la interacción es dudosa.

La observación de una posible menor eficacia en pacientes que han recibido quimioterapia (neo)adyuvante – (la cual, debía haber incluido siempre antraciclinas salvo contraindicación o criterio clínico) presenta una plausibilidad biológica débil, si bien parece coincidir con lo observado en el ensayo de atezolizumab en esta misma indicación. Podría existir un posible menor efecto de la combinación en estas pacientes, aunque se precisa más investigación para confirmarlo.

Por su parte, la falta de confirmación de beneficio cuando pembrolizumab se añade y compara con un régimen de carboplatino aporta una incertidumbre difícil de despejar con este diseño de estudio. No obstante, el uso de pembrolizumab añadido a taxanos supone un beneficio en SG para la paciente que con platino no se había demostrado. La combinación con platino presenta más incertidumbre

La validez externa es alta ya que permitía varios regímenes de quimioterapia e incluía a pacientes con recurrencia temprana. Sin embargo, se carece de una comparación con antraciclinas, que podrían estar indicadas en pacientes que no las hubieran recibido en (neo)adyuvancia. De hecho, el estudio solo incluía a estas pacientes si las antraciclinas estaban contraindicadas o bien no se estimaba que fueran el tratamiento preferible para ellas. Aun así, dado que no se ha probado superioridad de antraciclinas sobre taxanos en este escenario, y que los taxanos son la primera línea más habitual, se considera que los beneficios de pembrolizumab pueden ser aplicables a todo el escenario en primera línea de CMTN avanzado o metastásico.

Tampoco se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con PS superior a 1 ni en las que presentan metástasis cerebrales no tratadas o/y activas.

Evaluaciones por otros organismos

La FDA ha aprobado, en línea con la EMA, pembrolizumab en combinación con cualquier régimen de quimioterapia en pacientes con CMTN con PD-L1 positivo (CPS ≥ 10). No existe evaluación publicada por el NICE (prevista para mayo-22). La agencia francesa de evaluación (HAS) ha concedido una autorización de acceso precoz durante 12 meses por el grado de beneficio y la necesidad terapéutica. Las guías ESMO recientemente publicadas (Gennari, Ann Oncol 2021) lo incluyen con nivel de evidencia I y grado de recomendación A.

Seguridad

Los datos de seguridad que respaldan la nueva indicación de pembrolizumab en combinación con quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina / carboplatino) para el tratamiento de pacientes con CMTN localmente recurrente inoperable o metastásico, derivan de los datos agrupados de la Parte 1 y la Parte 2 del estudio Keynote-355 (KN355). Tras el segundo análisis intermedio (diciembre de 2019) la base de datos de seguridad incluye un total de 596 participantes que estuvieron expuestas a la combinación experimental durante una mediana de 6,2 meses (el 50,7% tuvo una exposición > 6 meses) y 281 sujetos cuya mediana de exposición fue de 5,3 meses en promedio (44,5% tuvo una exposición > 6 meses).

Tabla 1. Aspectos relevantes de seguridad en ambos brazos de tratamiento.

	KN355 Data for pembrolizumab + quimioterapia		KN355 Data for Placebo + quimioterapia	
	n	(%)	n	(%)
Pacientes expuestos	596		281	
Una o más reacciones adversas	588	(98,7)	276	(98,2)
Reacciones adversas relacionadas con fármacos administrados	574	(96,3)	267	(95,0)
Reacciones adversas grados 3-5	465	(78,0)	207	(73,7)
Reacciones adversas grados 3-5 relacionadas con fármacos administrados	407	(68,3)	188	(66,9)
Reacciones adversas graves	181	(30,4)	67	(23,8)
Reacciones adversas graves relacionadas con fármacos administrados	105	(17,6)	34	(12,1)
Discontinuación de cualquier fármaco debido a reacción adverse	128	(21,5)	37	(13,2)
discontinuación de nab-paclitaxel	26	(4,4)	4	(1,4)
discontinuación de paclitaxel	19	(3,2)	6	(2,1)
discontinuación de gemcitabina	39	(6,5)	16	(5,7)
discontinuación de carboplatino	44	(7,4)	17	(6,0)

Como se observa en la tabla 1, 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: 98,7% vs 98,2% y 96,3% vs 95% respectivamente. La proporción de pacientes que sufrieron un EA de grado 3-5 fue ligeramente superior globalmente (diferencia absoluta de 4,2%) y en los asociados al fármaco (1,2%). Si existió mayor diferencia en los EAs graves, con un incremento absoluto en el brazo experimental de 6,3% y del 5,7% si se asocia a fármaco. La proporción de discontinuaciones de cualquier fármaco debido a un EA también fue superior en el brazo experimental (incremento absoluto de 8,3%). Esta tendencia se observó en las discontinuaciones debidas a EAs relacionados con los fármacos o debidas a EAs graves.

Los EAs con probable relación con la quimioterapia fueron bastante comunes y con una incidencia similar entre ambos brazos. Estos EAs fueron anemia, náuseas, neutropenia (incidencia $\geq 40\%$), alopecia, fatiga, diarrea, estreñimiento y vómitos (incidencia $\geq 20\%$). Los datos de EAs más frecuentes en el grupo experimental son consistentes con el perfil de seguridad conocido de pembrolizumab (alteraciones del perfil hepático, rash, prurito, hipotiroidismo e infecciones respiratorias superiores). Las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en el brazo placebo que en el experimental (5% vs 3,7% respectivamente).

Respecto a los EAs de especial interés, ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo experimental que en placebo (28,2% vs 10,7%). La media de aparición fue de 84 días en el brazo con pembrolizumab y 77 días en el brazo placebo. Los más frecuentes fueron hipotiroidismo ($>10\%$ en brazo experimental), hipertiroidismo (en torno a un 4%) y neumonitis (2,5%). La tolerabilidad a la combinación de pembrolizumab y quimioterapia disminuye con la edad (especialmente en pacientes ≥ 75 años). En términos generales, pembrolizumab empeoró el perfil de seguridad de todas las opciones de quimioterapia, sin diferencias reseñables (sí que se debe tener en cuenta la relevancia de este hecho en el tratamiento con nab-paclitaxel ya que por sí misma constituye una opción mejor tolerada en monoterapia).

En el momento del corte de datos del análisis final (15 de junio de 2021) el perfil de seguridad se mostraba consistente con el ya descrito.

Valoración del beneficio clínico

En una población con opciones terapéuticas limitadas, tal y como son los pacientes con cáncer de mama triple negativo, el impacto total en supervivencia en estos pacientes es clínicamente relevante, siempre que se acompañen de medidas que promocionen el confort y calidad de vida de los pacientes, ya que el fármaco experimental por sí mismo no pareció aliviar el deterioro funcional.

La puntuación otorgada en la escala ESMO-MBCS es de 3, pero este valor fue calculado con el primer análisis publicado y no toma en cuenta los datos del análisis final de la supervivencia global que sustentan la indicación actual. De acuerdo con ellos, y teniendo en cuenta que la SG del grupo control está comprendida entre 12 y 24 meses, así como que la ganancia en SG es de 6,9 meses y que el límite inferior de la HR para SG es de 0,55, sin empeoramiento de la calidad de vida, la puntuación aplicando la escala ESMO-MCBS sería de 4, correspondiente a un beneficio clínico sustancial en CMTN con PD-L1 positivo y CPS ≥ 10 .

Aunque las diferencias entre los ensayos pivotaes de pembrolizumab y atezolizumab en cuanto a poblaciones, según la valoración de PD-L1 y (neo) adyuvancia empleada, y esquemas de quimioterapia dificultan la comparación entre ambos, resulta procedente confrontar su beneficio clínico. Atezolizumab solo alcanza una valoración de 3 según la escala ESMO-MCBS. Los datos más maduros de SG en el grupo PD-L1 ≥ 1 (HR= 0,67; IC 95%, 0,53-0,86 y medianas de 25,4 y 17,9 meses) (15) podrían indicar un mayor beneficio, pero el hecho de que se trate de un análisis exploratorio para el que la significación estadística no puede ser testada nominalmente (el análisis jerarquizado exigía significación previa en la población ITT) hace que no sea aplicable para la graduación en la escala ESMO-MCBS.

DISCUSIÓN

En el estudio Keynote -355 se estudió la superioridad de pembrolizumab y quimioterapia versus quimioterapia en cuanto a SLP y SG. En concreto, el estudio demostró para pembrolizumab en combinación con quimioterapia superioridad en SLP para la población CPS ≥ 10 (HR = 0,65; IC 95% 0,49-0,86, p = 0,0012), correspondiendo a un incremento de medianas de aproximadamente 4 meses, tendencia que se mantenía en el análisis final de eficacia. Estos resultados se confirman con un incremento en la mediana de supervivencia global en el grupo experimental de aproximadamente 7 meses (HR= 0,73; IC 95% 0,5-0,95). En las curvas de supervivencia, podemos estimar que el beneficio comienza a verse a partir del tercer mes. Esta diferencia de medianas fue estadísticamente significativa y

podría considerarse clínicamente relevante en una patología con mal pronóstico como el CMTN.

Se observaron asimismo una mayor tasa de respuestas objetivas en el grupo experimental que en placebo (52,7% frente a 40,8%), de respuestas completas (16,8% frente a 12,6%) y un incremento de la mediana de la duración de la respuesta (12,1 meses frente a 7,3 meses).

No se observaron diferencias relevantes en las escalas de calidad de vida y funcionalidad, entendiéndose que no se espera un beneficio, pero tampoco un detrimento en la capacidad funcional de los pacientes en comparación con quimioterapia aislada

Se debería remarcar la ausencia de estratificación respecto a la mutación de BRCA, ya que esta covariable podría impactar en el resultado del ensayo clínico, y se ha encontrado una mayor prevalencia de mutaciones del BRCA en cáncer de mama triple negativo (7). Este marcador está precisamente asociado con la elección de carboplatino como tratamiento quimioterápico.

Encontramos asimismo algunas áreas de incertidumbre respecto a los resultados. Aunque el estudio no estaba dimensionado para establecer diferencias entre distintos esquemas de quimioterapia, el análisis de subgrupos podría indicar una magnitud del efecto en SLP menor en la combinación con gemcitabina/platino en comparación con taxanos. Las características demográficas de los pacientes que recibieron las distintas terapias diferían ligeramente.

Tabla 2. Frecuencia relativa de las características de los pacientes según tipo de quimioterapia usada.

	Carboplatino/ Gemcitabina	Nab-Paclitaxel	Paclitaxel
De novo metastatic disease	22%	35,6%	46,9%
Prior (neo)adjuvant chemotherapy	72,8%	58,1%	40,7%
Prior Treatment with Same Class Chemotherapy (Actual)	6,3%	45,3%	26,5%
Disease free interval < 12 months	29,6%	10,1%	10,6%
LDH $\geq 2 \times$ ULN	18,1%	14,2%	15,0%
No. of metastatic organ sites ≥ 3	46,4%	37,1%	44,2%
Median target lesion size (central)	53 mm	57 mm	61,5 mm
Median age (years)	50	55	59

Basalmente, en los pacientes tratados con esta combinación había una mayor proporción de pacientes con quimioterapia previa y con intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses (que por sí mismo constituye un factor negativo para el tratamiento y constituyen una población más difícil de tratar). No existen tampoco otros datos que sustenten estos resultados y no parece existir plausibilidad biológica (no se conoce antagonismo farmacológico ni hay datos experimentales que muestren diferencias en eficacia). Por otra parte, no se ha visto un menor efecto de pembrolizumab con carboplatino en otras indicaciones y las diferencias posibles del efecto de pembrolizumab en CMTN no metastásico (estudio Keynote-522) no puede ser distinguidas entre los distintos tipos de quimioterapia porque el esquema de tratamiento utilizado incluye tanto taxanos y antraciclinas como carboplatino. Aunque no se pueden extraer conclusiones definitivas, y la evaluación realizada por la EMA estableció que no había datos suficientes para restringir la aprobación a un tipo concreto de quimioterapia, desde el punto de vista clínico probablemente sería preferible utilizar paclitaxel o nab-paclitaxel como esquema de quimioterapia combinada con pembrolizumab siempre y cuando no haya refractariedad o contraindicación para taxanos, en cuyo caso el régimen carboplatino-gemcitabina sería el elegido. No hay datos del estudio KN-355 sobre los resultados en las pacientes portadoras de mutaciones en BRCA1/2, aunque en este grupo se considera habitualmente preferible el uso de carboplatino frente a taxanos como primera línea y será necesaria una evaluación individual del beneficio relativo de la utilización de taxanos o carboplatino como esquema de quimioterapia combinado con pembrolizumab.

Algo similar ocurre en otros subgrupos. Se observó un efecto menos favorable en las pacientes con una progresión precoz (<12 meses), pero este subgrupo es muy reducido, por lo que este resultado carece de fiabilidad. Se observó asimismo menor magnitud del efecto en pacientes con quimioterapia previa. Los resultados tampoco fueron totalmente consistentes, están limitados por pequeños números de pacientes en los grupos de tratamiento previo y es probable una asociación de algunas de estas variables con el uso del esquema carboplatino-gemcitabina.

Para trasladar estos resultados a la práctica clínica habitual, deberíamos tener en cuenta que la mayoría de las pacientes incluidas (y la totalidad de las pacientes de la población en la que se aprobó el fármaco) son pacientes con buen estado funcional (ECOG 0-1). Eran pacientes jóvenes y la mayoría no tenían metástasis del SNC, la recidiva fue después de los 12 meses y la mayoría tenían enfermedad visceral y dos o tres órganos afectados. En la práctica habitual, dado el

beneficio que se muestra en el subgrupo de pacientes con CPS ≥ 10 , la población tratada puede ser más heterogénea, pudiendo encontrar datos que apunten a un peor perfil de seguridad (pacientes más mayores y/o con peor estado funcional) o de efectividad (pacientes con recurrencia más temprana). Por otro lado, tratar pacientes con metástasis en un solo órgano, de novo o local avanzado podría aumentar la efectividad de la combinación.

El perfil de seguridad de la combinación de pembrolizumab y quimioterapia es desfavorable respecto a quimioterapia, hecho ampliamente conocido en la terapia oncológica y que no impide que la ratio beneficio-riesgo sea favorable. El perfil de seguridad de pembrolizumab en combinación es consistente con los datos de seguridad ya conocidos para este fármaco. La edad de las pacientes se relacionó con una mayor incidencia de reacciones adversas graves, con menor tolerabilidad globalmente.

Según la evidencia disponible, la correlación entre SG y SLP es débil en el contexto del cáncer de mama metastásico en primera línea (15), aunque en el cáncer de mama triple negativo, con una supervivencia más limitada, la relación es mayor que en el subtipo luminal. La relación entre SG y SLP es también más débil en los estudios con inmunoterapia, en los que beneficios mayores en SG no se traducen siempre en ganancias claras en SLP o tasa de respuestas (16). En el estudio Keynote-355 (13), los resultados muestran diferencias distintas entre SLP y SG. La magnitud del efecto fue superior de forma consistente para los subgrupos preestablecidos respecto a PD-L1 (ITT y CPS ≥ 1) y en CPS ≥ 10 (añadido posteriormente como enmienda al protocolo); siendo únicamente estadísticamente significativo en dicha subpoblación. La población CPS ≥ 1 no alcanzó la significación y la población ITT no fue formalmente testada. Para eliminar el riesgo de sesgo en la evaluación, el estado de PD-L1 se mantuvo oculto a los investigadores (14).

Atezolizumab es otra inmunoterapia autorizada en combinación con nab-paclitaxel, para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo con expresión de PD-L1 $>1\%$ basado en los resultados del estudio Impassion-130 (17). En este ensayo clínico, los datos de supervivencia global en tumores con expresión de PD-L1 $>1\%$ son análogos (superioridad aparente hacia brazo experimental, con 25.4 vs 17.9 meses) a los observados en el estudio Keynote-355 pero no se testaron para significancia según el plan estadístico. En Impassion-130 (población PD-L1 positiva) se observó un incremento de la mediana de SLP favorable hacia el grupo experimental con una HR 0.63 estadísticamente significativa que se podría considerar

relevante para la práctica clínica, y que parece mostrar resultados más favorables en subpoblaciones con expresión de PDL-1 $\geq 10\%$ (18). No existen comparaciones directas ni metaanálisis que comparen ambas alternativas, y los resultados no permiten considerar diferencias de un fármaco respecto al otro en la indicación compartida. Aunque la población del estudio Impassion 130 fue a grandes rasgos similar a la de Keynote-355, en el primero solamente se usó la combinación con nab-paclitaxel (aumentando la homogeneidad de la población) y este último ensayo incluyó varios brazos de quimioterapia (aumentando la variabilidad de los resultados). Este hecho se podría ver reflejado en los resultados negativos al cambiar la quimioterapia a paclitaxel en el estudio Impassion-131. En dicho estudio, la adición de atezolizumab a paclitaxel no mejoró la SLP en la población PD-L1-positiva (HR 0,82, IC 95% 0,60-1,12; p = 0,20); siendo la mediana de SLP 6,0 meses con atezolizumab-paclitaxel versus 5,7 meses con placebo-paclitaxel. Los resultados finales de SG no mostraron diferencias entre los brazos (HR 1,11; IC 95%: 0,76 a 1,64) con una mediana de 22,1 meses con atezolizumab-paclitaxel versus 28,3 meses con placebo-paclitaxel en la población PD-L1-positiva. Los resultados en la población ITT fueron consistentes con la población PD-L1-positiva. (19). La falta de confirmación de los resultados de SLP y SG genera una mayor incertidumbre sobre el beneficio de atezolizumab y ha conducido a la retirada, por parte de la compañía, del proceso de aprobación de esta indicación por la FDA, aunque se ha mantenido la aprobación europea.

Por otro lado, el Keynote-355 permitió pacientes con recurrencia/progresión temprana (entre 6 y 12 meses), un grupo no incluido ni en el estudio Impassion-130 ni en la indicación aprobada de atezolizumab. La aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento permite el uso de pembrolizumab con quimioterapia en primera línea, sin especificar ningún esquema terapéutico concreto, frente a la indicación aprobada de atezolizumab, en la que la única quimioterapia admitida es nab-paclitaxel. En cuanto a la conveniencia, aunque no fuera la posología en el ensayo pivotal, la modelación farmacológica apunta a que la eficacia y seguridad de una dosificación cada 6 semanas puede ser similar a una administración de cada 3 semanas, si se precisara en algún momento de la terapia por necesidades del paciente. Por otro lado, dentro del grupo de taxanos, se podría administrar pembrolizumab con paclitaxel o nab-paclitaxel mientras que con atezolizumab la única evidencia disponible en esta indicación es con nab-paclitaxel.

Por último, en la comparación entre ambos fármacos hay que tener en cuenta que los métodos para determinar la positividad de PD-L1 fueron distintos en ambos estudios.

Para el tratamiento con atezolizumab (Impassion 130) el criterio fue una positividad $\geq 1\%$ en las células inmunes del tumor (anticuerpo SP142), mientras que para el tratamiento con pembrolizumab el criterio fue un CPS (puntuación combinada positiva, que incluye tanto células inmunes como tumorales) ≥ 10 (anticuerpo 22C3). La correlación entre ambas determinaciones es incompleta y el porcentaje de positividad puede ser menor para CPS ≥ 10 (20) por lo que, para la selección de los pacientes, debería utilizarse el método validado para cada fármaco.

CONCLUSIÓN

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia ha sido aprobado para cáncer de mama triple negativo que expresa PD-L1 con CPS ≥ 10 en pacientes que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

El perfil de seguridad es acorde con el ya conocido para pembrolizumab y para combinaciones de inmunoterapia con quimioterapia.

En esta población, los resultados en SLP y SG (con una ganancia de 6,9 meses) son clínicamente relevantes y consistentes entre los subgrupos con incertidumbres sobre un posible menor beneficio en el grupo de pacientes tratadas con el esquema gemcitabina/carboplatino, por lo que podría ser preferible su combinación con taxanos excepto en casos donde haya un motivo clínico relevante para elegir esquemas basados en platino. Aunque se observa una posible menor eficacia en pacientes con (neo)adyuvancia previa, queda por explicar la plausibilidad biológica de este hallazgo. No obstante, de acuerdo con la evidencia presentada y en el contexto de las alternativas disponibles, se considera el tratamiento con pembrolizumab y quimioterapia como una opción preferente frente a la quimioterapia sola en pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo, con buen estado funcional ECOG 0-1, con enfermedad metastásica de novo o como resultado de una recaída con un intervalo libre de enfermedad de al menos seis meses y sin metástasis cerebrales o con metástasis cerebrales tratadas previamente y estables. La positividad para PD-L1 debe establecerse como un CPS del 10 o superior y debería realizarse con un método inmunohistoquímico validado.

Aunque no se dispone de comparación directa de pembrolizumab y atezolizumab (este aprobado para PD-L1 $\geq 1\%$), la falta de confirmación del beneficio de atezolizumab en un segundo estudio fase III en combinación con paclitaxel (Impassion 131) resta consistencia y genera

incertidumbre sobre los resultados de este fármaco. Pembrolizumab se puede administrar cada tres (200mg) o seis (400mg) semanas con varios regímenes de quimioterapia (paclitaxel o nab-paclitaxel como opciones preferentes o régimen basado en carboplatino) mientras que atezolizumab se puede administrar cada dos (840 mg), tres (1.200 mg) o cuatro semanas (1.680 mg) en combinación con nab-paclitaxel.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de **KEYTRUDA**® (pembrolizumab) en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo localmente recurrente irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.*

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>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_ha_2021.pdf
3. International Agency for Research on Cancer (Globocan). Cancer today: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2018 [Internet]. WorldHealthOrganization. 2018 [citado 13 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
4. Anders CK and Carey LA. 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 September 27, 2021. Accessed October 11, 2021.
5. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, Su X, Wang Y, et al.. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. Cancer Immunol Res. Abril de 2014;2(4):361-70

6. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, GaviláGregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. Enero 2019 ;21(1):31-45.
7. Gennari et al. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 19-oct-2021.
8. Tun NM, Villani G, Ong K, Yoe L, Bo ZM. Risk of having BRCA1 mutation in high-risk women with triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *ClinGenet*. Enero 2014;85(1):43-8.
9. Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow JR, et al. Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. Julio 2021;JCO2101374.
10. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. Diciembre 2020;31(12):1623-1649
11. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Keytruda 25mg/ml concentrado solución para perfusión. Marzo 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151024002/FT_1151024002.pdf
12. Lala M, Li TR, de Alwis DP, Sinha V, Mayawala K, Yamamoto N, Siu LL, Chartash E, Aboshady H, Jain L. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer*. Mayo 2020;131:68-75.
13. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265)
14. . Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Keytruda EPAR assessment report extension [Internet]. 2021Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf
15. Cortazar P, Zhang JJ, Sridhara R, Justice RL, Pazdur R. Relationship between OS and PFS in metastatic breast cancer (MBC): Review of FDA submission data. *Journal of Clinical Oncology* 2011 29:15_suppl, 1035-1035
16. Blumenthal GM, Zhang L, Zhang H, et al. Milestone Analyses of Immune Checkpoint Inhibitors, Targeted Therapy, and Conventional Therapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Trials: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(8)
17. Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021 Aug;32(8):983-993.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Tecentriq EPAR assessment report extension [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf
19. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C; IMpassion131 investigators. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Aug;32(8):994-1004.
20. Noske A, Wagner DC, Schwamborn K, et al. Interassay and interobserver comparability study of four programmed death-ligand 1 (PD-L1) immunohistochemistry assays in triple-negative breast cancer. *Breast*. 2021;60:238-244.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Alejandro Jiménez Ortega. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico San Carlos.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de oncología. Subnodo de ginecología y mama.

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, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 3. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares		
Nombre	Atezolizumab	Pembrolizumab
Presentación	Solución para perfusión	Solución para perfusión
Posología	840 mg IV /2 semanas	200 mg/3 semanas
Indicación aprobada en FT o no	Aprobado en FT	Aprobado en FT
Utilización de recursos	Combinación obligatoria de nab-paclitaxel	Combinación posible con cualquier régimen de quimioterapia
Conveniencia	Posología cada dos semanas	Posología cada tres semanas (planteable 400 mg/6 semanas)

Tabla 4. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia (Subgrupo en la que se aprobó el fármaco, PD-L1 CPS \geq 10)					
Variable principal	Tratamiento experimental 220 (68%)	Tratamiento control 103 (32%)	HR (IC 95%)	p	NNT (IC95)
<i>SLP¹</i> Mediana de supervivencia libre de progresión por revisión independiente (meses), en la población CPS \geq 10 (n=323) (95% IC)	9,7	5,6	0,65 (0,49; 0,86)	0,0012	-
<i>SG²</i> Mediana de supervivencia global (meses), en la población CPS \geq 10 (n= 323) (95% IC)	23	16,1	0,73 (0,55; 0,95)	0,0093	-
Variables secundarias	Tratamiento experimental 220 (68%)	Tratamiento control 220 (68%)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC95)
<i>ORR</i> Tasa de respuestas objetivas por RECIST 1.1	117 (53,2%)	41 (39,8%)	13,38% (1,69%; 24,8 %)	No testado	7 (4; 59)
<i>TBC</i> Tasa de beneficio clínico (respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable >6 meses), en la población total (95% CI)	143 (65%)	56 (54,4%)	10,6% (-0,71%; 21,95%)	No testado	9 (no significativo)
<i>SLP a un año (porcentaje)</i>	39,1 %	23%	16,1% (6%; 26%)	No testado	6,21 (4; 18)
<i>SG a dos años (porcentaje)</i>	48,2%	34%	14,2% (3%; 25%)	No testado	7 (4; 34)

¹Segundo análisis intermedio y final de SLP (Diciembre 2019)

² Análisis final (junio 2021)