

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico metastásico de histología escamosa

IPT, 14/2022. V1

Fecha de publicación: 24 de febrero de 2022¹

El cáncer de pulmón (CP) es uno de los tipos de cáncer más frecuente en los países desarrollados, siendo la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial (1). En 2018, el CP ha seguido siendo la principal causa de muerte por tumor a nivel europeo (24% en varones y 15% en mujeres), aunque ha experimentado un descenso del 10,7% desde 2012 (2). En el caso de las mujeres, en cambio, la mortalidad ha aumentado un 5,1%. En Europa, la incidencia estimada es de 470.000 casos (3). En España, el CP es el tercer tipo de cáncer más frecuente situándose por detrás del cáncer colorrectal y de próstata, con 28.347 casos diagnosticados en el año 2017 (22.430 en hombres y 5.917 en mujeres) (4). La edad media de aparición del CP oscila entre los 55 y los 75 años (5).

El tabaco sigue siendo el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón en la mayoría de los pacientes (71%) (3, 6).

El diagnóstico del CP incluye un estudio morfológico, histológico y molecular. Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), y no pueden someterse a cirugía, único tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, con medianas de supervivencia de 9-10 meses en la enfermedad metastásica. La supervivencia a los 5 años en pacientes con estadio IIIB es del 5%, siendo del 1% en pacientes con estadio IV o metastásico (7).

En función de su histología, los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos, carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CPM), que representan aproximadamente un 15-20% de los cánceres de pulmón, y carcinomas de pulmón no microcíticos o de células no pequeñas (CPNM), los cuales representan el 80-85% de los cánceres de pulmón (8). Dentro de los CPNM se distinguen a su vez distintos subtipos histológicos, siendo los más prevalentes: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%) y carcinoma de células grandes (10-18%) (7). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (8-11).

Los objetivos del abordaje del CPNM son: el incremento de la SG, el manejo de síntomas y la mejora de la calidad de vida (7). La elección del tratamiento debe tener en cuenta aspectos como la histología del tumor, las características moleculares, la presencia de marcadores tumorales para terapias dirigidas, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente (2). En comparación con el CPNM de histología no escamosa, el CPNM escamoso se presenta

como enfermedad avanzada y en pacientes ≥ 70 años, con mayor incidencia de comorbilidades, como EPOC y enfermedades cardiovasculares en el momento del diagnóstico (12). Además, el CPNM escamoso presenta una supervivencia a 5 años menor que los adenocarcinomas (13).

Las terapias de elección en pacientes con CPNM localmente avanzado (IIIB) o metastásico (IV) se han centrado tradicionalmente en la combinación de agentes quimioterápicos basados en platino (cisplatino, carboplatino) (8) con otros agentes como gemcitabina, vinorelbina o un taxano (paclitaxel o docetaxel), demostrando una ganancia hasta ahora modesta en supervivencia global (SG), calidad de vida y control de síntomas en pacientes con buen estado funcional (PS 0-1, (14) o 0-2 (2, 15)), y aunque el beneficio conseguido con estos esquemas ha sido clínicamente significativo lo cierto es que no existe evidencia para considerar que uno sea superior a otro (16).

En los últimos años se han producido avances en el tratamiento de pacientes con CPNM de histología no escamosa, sin embargo la supervivencia global de los pacientes con histología escamosa no ha experimentado apenas cambios, y las opciones de tratamiento son más limitadas.

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (17). Es frecuente, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (17).

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Este informe valora una nueva extensión de indicación de pembrolizumab. En este caso, pembrolizumab, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel ha sido autorizado para el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos (18, 19).

En cáncer de pulmón, pembrolizumab también está autorizado en monoterapia para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés *tumour proportion score*) $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales positivas para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor receptor, EGFR) o para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$ y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir pembrolizumab. También está autorizado en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK (18).

Pembrolizumab en monoterapia también está autorizado en otros tipos de cáncer: melanoma, linfoma de Hodgkin clásico, carcinoma urotelial y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (18).

La dosis recomendada de pembrolizumab como parte de un tratamiento en combinación es 200 mg cada 3 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. Cuando pembrolizumab se administra en combinación con quimioterapia se debe administrar primero pembrolizumab (18).

El tratamiento se debe continuar mientras se observe beneficio clínico hasta progresión de la enfermedad, o toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 35 ciclos. Se recomienda continuar el tratamiento

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 24 de septiembre de 2019.

en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme ésta.

Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMab) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T, que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de las células T y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral (18).

Eficacia (18-20)

Los datos de eficacia de pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel como tratamiento de primera línea en CPNM escamoso metastásico, proceden del ensayo clínico pivotal KEYNOTE-407, un ensayo aleatorizado (1:1), doble ciego, de fase 3 y multicéntrico, controlado con placebo.

Los principales criterios de inclusión del ensayo fueron pacientes adultos con CPNM escamoso metastásico (estadio IV M1a o M1b - American Joint Committee on Cancer AJCC 7ª edición), con independencia del estado de expresión tumoral de PD-L1 y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica, con un estado funcional de 0 o 1 según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y enfermedad medible. Los pacientes con histología mixta se incluyeron si tenían componente escamoso y los pacientes que habían recibido terapia adyuvante o neoadyuvante, si la habían finalizado al menos 12 meses antes del desarrollo de la enfermedad metastásica. Se excluyeron los pacientes con enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico; pacientes con una enfermedad que precisara inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica en los 6 meses previos; pacientes con metástasis cerebrales activas (sintomáticas) no tratadas o meningitis carcinomatosa, y pacientes con neuropatía periférica Grado ≥ 2 . Tampoco se permitió la inclusión de pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con algún fármaco PD-1, PD-L1, PD-L2.

Un total de 559 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Brazo experimental (n= 278): Pembrolizumab 200 mg (día 1) + carboplatino AUC 6 mg/ml/min (día 1) + paclitaxel 200 mg/m² (día 1) o nab-paclitaxel 100 mg/m² (días 1, 8 y 15) de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido de mantenimiento con pembrolizumab 200 mg (día 1) cada 21 días.
- Brazo placebo/control (n=281): Placebo + carboplatino AUC 6 mg/ml/min (día 1) + paclitaxel 200 mg/m² (día 1) o nab-paclitaxel 100 mg/m² (días 1, 8 y 15) de cada ciclo de 21 días durante 4 ciclos, seguido por placebo cada 3 semanas.

El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST 1.1 (criterios utilizados en el ensayo para la evaluación de la enfermedad), determinada mediante una Revisión Central Independiente Enmascarada (CRIE), toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses (35 ciclos). Se permitió la administración de pembrolizumab más allá de la progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que estaba obteniendo beneficio clínico. A los pacientes del grupo placebo se les ofreció pembrolizumab como monoterapia en el momento de la progresión de la enfermedad, siendo 75 (26,7%) los pacientes que pasaron a recibir pembrolizumab.

Se realizó la evaluación de las imágenes para conocer el estado tumoral cada 6 semanas hasta la semana 18, cada 9 semanas hasta la semana 45 y posteriormente cada 12 semanas.

La aleatorización se estratificó por expresión tumoral de PD-L1 (TPS < 1% [negativa] frente a TPS \geq 1%), elección del investigador entre paclitaxel o nab-paclitaxel y región geográfica (Este asiático frente a lugares fuera del Este asiático).

Las co-variables primarias de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluadas por un CRIE según los criterios RECIST 1.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR), evaluadas mediante CRIE usando los criterios RECIST 1.1. Como variables exploratorias se evaluaron la SLP tras una línea de tratamiento posterior (SLP2) evaluada por CRIE y por el investigador, la SG, SLP y TRG según el nivel de PD-L1 (\geq 1% vs <1%) y por taxano (la elección del investigador de paclitaxel o nab-paclitaxel) y la calidad de vida relacionada con la salud utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 y EuroQoL EQ-5D.

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

Las características basales de la población del ensayo estuvieron equilibradas en ambos brazos de tratamiento: mediana de edad de 65 años (rango: 29 a 88); 54,6% de 65 años o más; 81,4% varones; 76,9% de raza blanca; un 29,2% con estado funcional ECOG de 0 y un 70,8% con estado funcional ECOG de 1 y un 7,9% de los pacientes presentaba metástasis cerebrales. El 34,7% tenía una proporción de marcador tumoral TPS de expresión tumoral de PD-L1 < 1% [negativa]; el 19% eran del Este asiático; un 60,1% de los pacientes recibió paclitaxel y un 39,9% nab-paclitaxel. En cuanto a la histología, en un 97,7% de los pacientes era escamosa y en un 61% estadio M1B. Un 7,3% de los pacientes nunca habían fumado y un 66,7% eran exfumadores (62,6% vs. 70,8% en el brazo experimental y control respectivamente).

Los resultados del estudio pivotal que se presentan proceden de un análisis intermedio con fecha de corte de datos 03-Abril-2018, tras una mediana de seguimiento de 7,8 meses (rango: 0,1 a 19,1). La mediana de seguimiento del brazo experimental fue de 8,3 meses (rango: 0,4 a 18,9 meses) y de 7,4 meses (rango: 0,1 a 19,1 meses) en el control a fecha de corte de datos. En la Tabla 1 se resumen los resultados de las variables de eficacia del estudio KEYNOTE-407 y en las Figuras 1 y 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SG y la SLP.

La adición de pembrolizumab a la quimioterapia muestra un aumento en la mediana de SG de 4,6 meses respecto a la quimioterapia en un análisis intermedio (03-abril-2018) en el que habían ocurrido un 57% de los eventos planeados para el análisis final (205/361).

La SLP basada en la evaluación del investigador según criterios RECIST 1.1, fue similar a la obtenida por CRIE, con HR: 0,55 (IC 95%: 0,45 – 0,68; $p < 0,0001$) y la TRO fue del 55% (IC del 95%: 49 – 61) vs. 31,7% (IC del 95%: 26,3 – 37,5), en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia vs. control, respectivamente.

Un 28,1% de los pacientes en el brazo experimental vs. 37% en el control presentaban enfermedad estable en el momento del corte de datos, por evaluación del CRIE. La TRG según la evaluación del investigador fue del 55% (IC 95%: 49 - 61) frente al 31,7% (IC 95%: 26,3 – 37,5), con 153 vs. 89 respuestas objetivas, en el brazo experimental y control, respectivamente. La mediana de duración de la respuesta según la evaluación del investigador fue de 7,3 meses (rango 1,1+ - 14,5+) vs. 4,9 (1,2+ - 14,6+) en el grupo experimental y control respectivamente. El 39,1% vs. 30,2% de los pacientes del brazo experimental y control respectivamente presentaban duración de la respuesta \geq 12 meses, según la evaluación del CRIE.

Tabla 1: Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-407 por CRIE

Variable	Pembrolizumab carboplatino paclitaxel/ nab-paclitaxel n=278	Placebo carboplatino paclitaxel/ nab-paclitaxel n=281
Supervivencia Global		
Número de acontecimientos (%)	85 (31%)	120 (43%)
Mediana en meses (IC del 95%)	15,9 (13,2 - ND)	11,3 (9,5 - 14,8)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,64 (0,49 - 0,85)	
Valor de p [†]	0,0008	
Supervivencia libre de progresión		
Número de acontecimientos (%)	152 (55%)	197 (70%)
Mediana en meses (IC del 95%)	6,4 (6,2 - 8,3)	4,8 (4,3 - 5,7)
Cociente de riesgo* (IC del 95%)	0,56 (0,45 - 0,70)	
Valor de p [‡]	< 0,0001	
Tasa de respuesta global		
Tasa de respuesta global (IC del 95%)	58% (52 - 64)	38% (33 - 44)
% de respuesta completa	1,4%	2,1%
% de respuesta parcial	57%	36%
Diferencia en % vs. control (IC del 95%)	19,5 (11,2 - 27,5)	
Valor de p [§]	< 0,0001	
Duración de la respuesta		
Mediana de duración de la respuesta en meses (intervalo)	7,7 (1,1+ - 14,7+)	4,8 (1,3+ - 15,8+)
% con duración ≥ 6 meses [§]	62%	40%

* Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

† Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

‡ Basado en el método de Miettinen y Nurminen

§ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

ND = no disponible

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global en el ensayo KEYNOTE-407

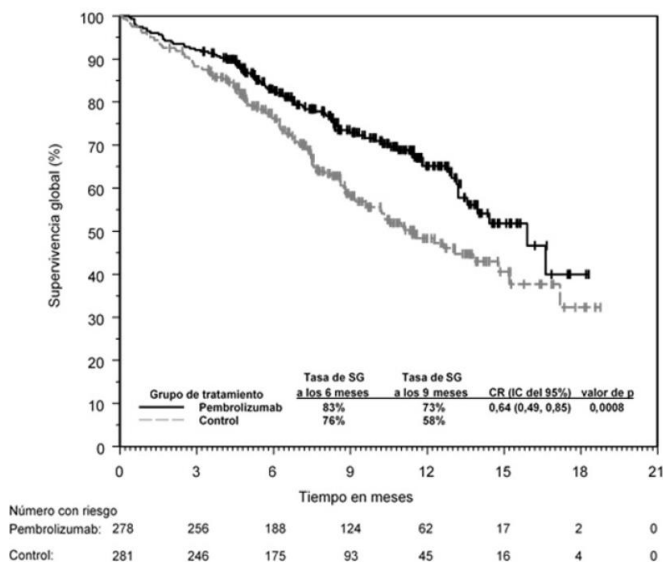
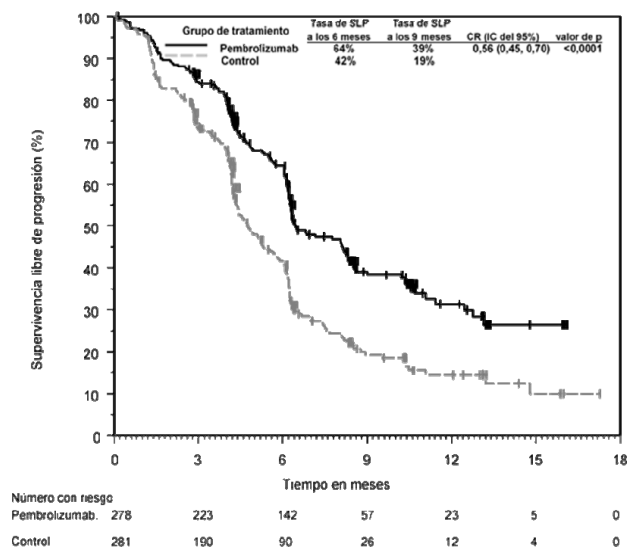


Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en el ensayo KEYNOTE-407



Análisis de subgrupos

De acuerdo con el estado de PD-L1 en el estudio KEYNOTE-407, un 63% de los pacientes eran positivos para PD-L1 (es decir, TPS ≥1%), 35% negativos TPS <1%, un 37% TPS de 1-49% y un 26% TPS ≥50%, en el 2% no se conocía. Los pacientes que no fueron evaluables, no se incluyeron en el análisis de subgrupos. Los resultados de SG de estos subgrupos se muestran en la Figura 3. La superioridad en SG de pembrolizumab en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola resultó consistente en todos los subgrupos analizados tanto para la variable SG como para SLP.

Los resultados de las variables SG, SLP y TRG en función de la expresión del marcador PD-L1 se muestran en la Tabla 2. Los resultados en los distintos subgrupos de PD-L1 se muestran consistentes.

Los datos de eficacia y seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino en pacientes ≥ 75 años son limitados. En el ensayo se incluyeron 65 pacientes con edad ≥ 75 años (34 en el grupo de pembrolizumab en combinación y 31 en el control) y 3 pacientes ≥ 85 años (2 en el grupo de pembrolizumab en combinación y 1 en el control). Dentro de este subgrupo el HR de SG fue de 0,96 (IC 95%: 0,37 - 2,52), para la SLP HR 0,60 (IC 95%: 0,29 - 1,21) y una TRG del 47% y del 42% para pembrolizumab en combinación frente a quimioterapia respectivamente (18).

Tratamiento posterior

En el momento del corte de datos, 208 pacientes (74,3%) habían suspendido el tratamiento en el brazo control. De los que 75 (26,7%) pacientes con progresión de la enfermedad según CRIE pasaron a recibir monoterapia con pembrolizumab dentro del estudio. En el grupo de quimioterapia, 110 sujetos (53%, 110/208) recibieron alguna terapia antineoplásica posterior y la mayoría de estos (89/110 sujetos, 81%) recibió un inhibidor de punto de control posterior. Entre los 98 sujetos del grupo de quimioterapia que no recibieron terapia de segunda línea, 62 murieron en los 3 meses posteriores a la última dosis del tratamiento del estudio.

Calidad percibida

Para evaluar los resultados percibidos por los pacientes se utilizaron tres cuestionarios (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 y EQ-5D-3L) y se analizaron hasta la semana 18. Las tasas de cumplimiento para el EORTC QLQ-C30 desde el inicio del estudio hasta la semana 18 estuvieron en un rango del 79,0% al 95,0% en ambos grupos de tratamiento. La tasa de cumplimiento para EORTC QLQ-LC13 y EQ-5D-3L fue consistente con la de EORTC QLQ-C30. Los resultados mostraron que el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia hubo una mejora de la calidad de vida de los pacientes respecto al basal.

Figura 3: Forest Plot del análisis por subgrupos (población ITT) de SG – Fecha corte de datos: 03-Abril-2018 del estudio KEYBOTE-407

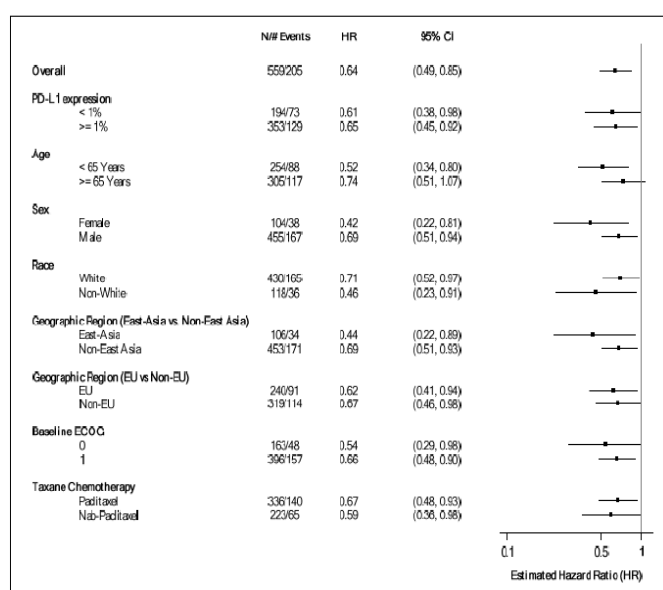


Tabla 2: Resultados de eficacia por expresión de PD-L1 en el ensayo KEYNOTE-407

Variable	Tto Pembro o en comb N=95 (34%)	QT N=99 (35%)	Tto Pembro o en comb N=103 (37%)	QT N= 104 (37%)	Tto Pembro en comb N=73 (26%)	QT N=73 (26%)
	TPS < 1%		TPS 1 a 49%		TPS ≥ 50%	
SG						
Mediana SG (meses)	15,9	10,2	14,0	11,6	NA	NA
SG HR* (IC 95%)	0,61 (0,38 – 0,98)		0,57 (0,36 – 0,90)		0,64 (0,37 – 1,10)	
Valor p	p = 0,0188		p = 0,0079		p = 0,0523	
SLP						
Mediana SLP (meses)	6,3	5,3	7,2	5,2	8,0	4,2
SLP HR* (IC 95%)	0,68 (0,47 – 0,98)		0,56 (0,39 – 0,80)		0,37 (0,24 – 0,58)	
Valor p	p = 0,0177		p = 0,0008		p < 0,0001	
TRG %	63%	40%	50%	41%	60%	33%

Tto= tratamiento; QT= Quimioterapia; Pembro=pembrolizumab; Comb=combinación; NA = No alcanzada; HR: Hazard ratio; SG= Supervivencia global; SLP= Supervivencia libre de progresión; TRG= Tasa de respuesta global.

*Hazard ratio (tratamiento de combinación con pembrolizumab frente a la quimioterapia) basado en el modelo estratificado de Cox.

Seguridad (18, 19)

La seguridad de pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, procede principalmente de los 278 pacientes con CPNM escamoso del ensayo clínico KEYNOTE-407 a fecha de corte de datos de 03-Abril-2018. La mediana de exposición al tratamiento fue de 169 días en los pacientes del brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y de 127 días en los pacientes que recibieron solo quimioterapia, con una mediana de 8 y 6 ciclos respectivamente. La exposición al carboplatino/paclitaxel (o nab-paclitaxel) fue similar entre los brazos de tratamiento.

El total de EA relacionados con el tratamiento fue del 95,3% en los tratados con pembrolizumab en combinación y del 88,9% en los que recibieron quimioterapia.

Los efectos adversos (EA) más frecuentes en los pacientes del brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia frente a la quimioterapia sola fueron: anemia (53,2% vs. 51,8%), alopecia (46,0% vs. 36,4%), neutropenia (37,8% vs. 32,9%), náuseas (35,6% vs. 32,1%), trombocitopenia (30,6 vs. 23,2) diarrea (29,9% vs. 23,2%), neuropatía periférica (20,5% vs. 16,1,9%), vómitos (16,2% vs. 11,8%), hipotiroidismo (7,9% vs. 1,8%), hipertiroidismo (7,2% vs. 0,7%), neutropenia febril (5,4% vs. 3,9%), neumonitis (5,4% vs. 1,4%), colitis (2,2% vs. 1,1%) y hepatitis autoinmune (1,8% vs. 0%). Los EA sanguíneos y del sistema linfático fueron los más frecuentes (68,7% vs. 58,2%) con pembrolizumab seguidos por los gastrointestinales, trastornos de la piel y neurotoxicidad.

La incidencia de efectos adversos graves (EAG) relacionados con el tratamiento fue mayor en el brazo de pembrolizumab en combinación que en el brazo que sólo recibió quimioterapia (25,2% vs. 18,2%), así como los EA relacionados con el tratamiento que provocaron la muerte (3,6% vs. 2,1%) y los que llevaron a la suspensión del tratamiento (18,0% vs. 7,1%), sin embargo los EA grado 3-5 fueron similares (54,7% vs. 55,0%). Los EA grado 3-5 relacionados con el tratamiento fueron principalmente neutropenia (21,2% vs. 22,5%), anemia (13,7% vs. 15,4%), trombocitopenia (6,5% vs. 5,7%), disminución del recuento de neutrófilos (6,1% vs. 8,6%) y neutropenia febril (5,0% vs. 3,6%). Los EAG relacionados con el tratamiento ocurridos hasta 90 días después de la última dosis de pembrolizumab incluyen: neutropenia febril (5,0% vs. 3,2%), neumonía (2,5% vs. 1,1%), colitis (2,2% vs. 0,4%), anemia (1,8% vs. 1,8%), neumonitis (1,8% vs. 0,4%), trombocitopenia (1,8% vs. 1,1%) y neutropenia (1,4% vs. 2,5%).

Los efectos adversos más frecuentes que llevaron a suspender el tratamiento en el grupo de terapia combinada fueron la hepatitis autoinmune y la neumonitis (ambas con una incidencia del 1,7%), colitis, insuficiencia respiratoria y sepsis (1%), así como acontecimientos cardiovasculares (parada cardíaca 0,7%, insuficiencia cardíaca 0,3%, accidente cerebrovascular 0,3%). Todos estos EA se consideraron relacionados con el tratamiento y se produjeron con una mayor incidencia que la informada previamente.

Los EA de especial interés (EA EI) son principalmente los de tipo inmunológico (neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopatías, reacciones cutáneas). En general, el tipo y la frecuencia de EA EI fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de pembrolizumab.

La proporción muertes por EA fue mayor en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia (23 (8,3%) pacientes en el brazo pembrolizumab en combinación y 18 (6,4%) pacientes en el brazo de quimioterapia), así como las relacionadas con el tratamiento (3,6% vs. 2,1%), siendo el fallo respiratorio y la sepsis (3 (1,1%) pacientes cada uno) las causas más frecuentes de muerte en el brazo pembrolizumab en combinación. Con respecto a la quimioterapia, la combinación de pembrolizumab aumentó la incidencia de insuficiencia respiratoria fatal (1,1% vs. 0%), acontecimientos cardíacos (0,7% vs. 0,4%) y sepsis (1,1% vs. 0,4%).

Algunos de estos EA típicamente atribuibles a la quimioterapia fueron más altos en el brazo de pembrolizumab en combinación que en el grupo de quimioterapia. Hubo una mayor frecuencia de alopecia, mielosupresión y neuropatía en relación con el perfil de toxicidad conocido de la asociación carboplatino-paclitaxel que se incrementa por el tratamiento en combinación con pembrolizumab.

El análisis ajustado por exposición según el período de observación mostró que la mayoría de los EA en el estudio KEYNOTE-407 ocurrieron durante los 3 primeros meses de tratamiento en ambos brazos, con un descenso progresivo y similar en la tasa de incidencia hasta 6 a 12 meses de seguimiento entre los grupos, lo cual era de esperar dado que sólo se administraron 4 ciclos de quimioterapia y se observó una mayor frecuencia de EA más allá de los 12 meses en el brazo de pembrolizumab, probablemente debido a la terapia de mantenimiento no administrada en el grupo de control.

Hay una clara tendencia hacia una peor tolerancia a la terapia combinada en pacientes ≥ 65 años que en pacientes más jóvenes (≤ 65 años) como ya se conocía de estudios previos, lo que también ocurre con la elección del taxano y por el tipo de región geográfica. Los datos de seguridad de la terapia combinada en CPNM en pacientes > 75 años se consideran limitados para sacar conclusiones de la tolerabilidad de la terapia combinada.

Pembrolizumab tiene un efecto aditivo sobre la toxicidad de la quimioterapia, empeorando el perfil de seguridad, aunque es consistente con la experiencia previa y con los datos de seguridad de otros estudios en los que pembrolizumab se ha administrado con agentes citotóxicos.

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

DISCUSIÓN

En pacientes con CPNM escamoso avanzado o metastásico sin comorbilidades importantes que no presentan mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK y mantienen un buen estado funcional (ECOG 0-1), el tratamiento estándar ha consistido en dobletes de platino, cisplatino o carboplatino, en combinación con gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel o docetaxel (2, 8, 15, 21), sin embargo, las estrategias de mantenimiento no se han mostrado efectivas (2).

En un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó la eficacia de cuatro regímenes de quimioterapia (cisplatino + gemcitabina, cisplatino + docetaxel y carboplatino + paclitaxel vs. cisplatino + paclitaxel) en una población de 1.155 pacientes, no se encontraron diferencias significativas ni en la supervivencia ni en la tasa de respuesta. Las tasas de respuesta globales (TRG) alcanzadas se situaron entre el 17-22% con una mediana de supervivencia de 7,4-8,1 meses y una tasa de supervivencia al año y a los dos años del 31-34% y de 10-13% respectivamente (22). En otro ensayo clínico en el que se compararon tres esquemas de quimioterapia basados en platino (cisplatino + gemcitabina, carboplatino + paclitaxel y cisplatino + vinorelbina, utilizando este último como referencia) tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos esquemas ni en SG, con medianas de SG de 9,5-10 meses ni en la tasa de respuesta (30-32%) o el tiempo hasta la progresión (14).

No se ha demostrado que un régimen de doblete basado en platino en particular confiera una ventaja clínicamente significativa sobre los demás (23). En un reciente metaanálisis (24) no se observó un beneficio significativo en SG con 6 ciclos versus 3 o 4 ciclos (HR 0,94; IC95%: 0,83 - 1,07; $p=0,33$), pero sí en la mediana de SLP que fue de 6,09 meses en pacientes asignados a recibir 6 ciclos y de 5,33 meses en los pacientes que recibieron menos ciclos (HR 0,79; IC95%: 0,68 - 0,90; $p=0,0007$). Mayor número de ciclos tampoco se asoció a una mayor tasa de respuestas (36,5% frente 41,3%, $p=0,16$). Estos resultados muestran que

la administración de más de 4 ciclos de tratamiento de inducción con platino no aportaría un beneficio adicional en cuanto a SG, aunque, actualmente se recomiendan de cuatro a seis ciclos de un doblete de platino (21), teniendo en cuenta el estado del paciente y el perfil de toxicidad del régimen terapéutico.

En el ensayo clínico pivotal KEYNOTE-407 (19), aun en curso, la adición de pembrolizumab ha demostrado mejorar la supervivencia global frente al estándar de tratamiento de quimioterapia basada en platino en pacientes con CPNM escamoso metastásico que no han recibido tratamiento previo. Tras una mediana de seguimiento de 7,8 meses, el brazo de pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel presentó una mediana de SG 4,6 meses superior respecto al brazo de quimioterapia (15,9 vs. 11,3 meses), con HR 0,64 ($p=0,0008$). Aunque estos resultados se consideran relevantes, son aún inmaduros (57% de eventos) y los resultados a más largo plazo no estarán disponibles hasta finales de 2021 (19), si bien es esperable que la magnitud de beneficio obtenida en el estudio no se reduzca significativamente.

El estudio KEYNOTE-407 también puso de manifiesto una mejor TRG con pembrolizumab en combinación con quimioterapia respecto a la quimioterapia sola (TRG: 57,9% vs. 38,4%; aunque respuestas completas: 1,4% vs. 2,1%, respectivamente) y una mayor duración de la respuesta (7,7 vs. 4,8 meses). También la mediana de la SLP, fue mayor en el grupo de pembrolizumab con quimioterapia (6,4 vs. 4,8 meses, HR: 0,56; $p < 0,0001$), con tasa de SLP a los 9 y 12 meses del 39% y 31,3% con pembrolizumab en combinación frente al 19,2% y 14,4% con quimioterapia, respectivamente. Estos resultados ponen de manifiesto la actividad antitumoral de pembrolizumab en combinación con quimioterapia en primera línea, lo que se traduce en un retraso en la progresión del tumor y en un aumento de la supervivencia, en un contexto clínico donde hay pocas alternativas.

En el estudio pivotal, la causa más frecuente para interrumpir el tratamiento fue la progresión de la enfermedad, siendo más frecuente en el brazo control que en el brazo de pembrolizumab en combinación (30,9% vs. 50%), sin embargo hubo más pacientes que suspendieron el tratamiento por EA en el brazo que recibió pembrolizumab en combinación con quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola (17,3% vs. 9,3%). Estos resultados son comparables a los observados en otros estudios (KEYNOTE-189: 19,3% vs. 10,4%) (25). También hubo un mayor número de pacientes en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia que suspendieron el tratamiento por EA relacionados con el fármaco (18% en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia vs. 7,1% en el brazo con quimioterapia sola). Debe, por tanto, considerarse el riesgo de reacciones adversas con el tratamiento en combinación con respecto a la quimioterapia sola y a pembrolizumab en monoterapia, y evaluarse la relación riesgo-beneficio del tratamiento combinado de forma individual. Como en otros ensayos clínicos, se han observado reacciones adversas de tipo inmunológico que están en línea con lo ya conocido para pembrolizumab.

El esquema de quimioterapia del estudio KEYNOTE-407 (carboplatino con paclitaxel o nab-paclitaxel) es una de las opciones de tratamiento estándar aceptadas para el cáncer de pulmón de células escamosas en primera línea. El cisplatino, aunque indicado y utilizado en la enfermedad escamosa, no se incluyó en este estudio, por lo que no se dispone de datos de pembrolizumab en combinación con quimioterapia con cisplatino en histología escamosa. Y para paclitaxel o nab-paclitaxel, la eficacia de la combinación con pembrolizumab/carboplatino fue independiente del fármaco utilizado, presentando un perfil de seguridad diferente, como ya se había visto en el ensayo clínico de fase 3 CA031 (26) en el que los pacientes con CPNM escamoso asignados al brazo de grupo de nab-paclitaxel/carboplatino presentaron una TRG más alta que los pacientes del brazo control (paclitaxel/carboplatino): 41 % vs. 24 %, $p < 0,001$; sin

embargo, esta diferencia no se tradujo en un beneficio significativo en SLP (6,3 vs. 5,8 meses; HR 0,902; IC95%: 0,767 - 1,060; $p = 0,214$) ni en SG (12,1 vs. 11,2 meses; HR 0,922; IC95%: 0,797 - 1,066; $p = 0,271$).

En relación al perfil de seguridad, la combinación nab-paclitaxel/carboplatino presentó menor neurotoxicidad que la combinación paclitaxel/carboplatino, pero mayor toxicidad hematológica (26), por lo que nab-paclitaxel sería una opción en pacientes con mayor riesgo de neurotoxicidad, hipersensibilidad preexistente a paclitaxel o a la premedicación necesaria con la administración de paclitaxel (21, 27).

En el estudio KEYNOTE-407 no se incluyeron pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o translocación de ALK, por lo que se desconoce la eficacia de pembrolizumab en este subgrupo de pacientes y por tanto no es posible hacer comparaciones con las terapias dirigidas a estas dianas. Asimismo, los pacientes con metástasis cerebrales no tratadas también fueron excluidos y con estado funcional ECOG ≥ 2 y en pacientes mayores de 75 años los resultados parecen indicar un beneficio incierto en este subgrupo.

Un total de 75 (27%) pacientes del brazo control en el estudio KEYNOTE-407 cruzaron al brazo de pembrolizumab en la progresión, cifra más baja de lo que cabría esperar, teniendo en cuenta que pembrolizumab se puede administrar después de la quimioterapia y comparándolo con otros estudios: un 54% en el estudio KEYNOTE-024 (28) y un 50% en KEYNOTE-189 (25). En el grupo de quimioterapia, solo un 53% de los pacientes recibieron algún tratamiento antineoplásico posterior y de los que lo recibieron, en un 81% fue un inhibidor de punto de control (19).

No se ha determinado beneficio de mantener el tratamiento con pembrolizumab más allá de la progresión o de su reinstauración en aquellos pacientes que lo han suspendido tras una respuesta completa o tras recibir 35 ciclos y que posteriormente vuelven a presentar progresión de la enfermedad.

Los resultados obtenidos son consistentes en los subgrupos analizados para las variables SG y SLP. En la variable SG podría parecer que en los pacientes ≥ 65 años la adición de pembrolizumab presenta un menor beneficio, sin bien, no se pueden obtener conclusiones al respecto. Tampoco se han encontrado diferencias según los distintos niveles de expresión de PD-L1.

Para los pacientes con CPNM avanzado con expresión de PD-L1 mayor o igual al 50% (TPS $\geq 50\%$), pembrolizumab como monoterapia (16) es una alternativa a la quimioterapia citotóxica en primera línea en pacientes sin mutaciones positivas de EGFR o ALK, al haber demostrado en un ensayo clínico de fase 3, KEYNOTE-024 superioridad frente a la quimioterapia basada en platino en esta población de pacientes, obteniendo un aumento significativo en SG (HR 0,63; IC 95%: 0,47 - 0,86) tras una mediana de seguimiento de 25 meses, y diferencia de medianas de 15,8 meses. Se debe tener en cuenta que se permitió el cruce de pacientes del brazo control al brazo de pembrolizumab tras progresión, ya que puede influir sobre los resultados finales de la supervivencia. También hubo un mayor porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en el brazo de pembrolizumab respecto a la quimioterapia, con una TRO del 44,8% vs. 27,8% respectivamente ($p = 0,0011$) (28).

El estudio KEYNOTE-407, se inició antes de la aprobación de pembrolizumab en monoterapia en el CPNM metastásico con TPS $\geq 50\%$ en primera línea. No se dispone de una comparación directa entre pembrolizumab en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel) y la monoterapia en pacientes con CPNM de histología escamosa con TPS $\geq 50\%$ en primera línea. Además no está claro si los pacientes con una alta expresión de PD-L1 se beneficiarían de la adición de quimioterapia a pembrolizumab en la variable SG (HR=0,76; IC 95% 0,51 - 1,14; $p = 0,184$) tras una

comparación indirecta (30) entre los estudios KEYNOTE0-021, KEYNOTE-024 (28), KEYNOTE-042 (31), KEYNOTE-189 (25) y KEYNOTE-407 (19), teniendo en cuenta las limitaciones de este estudio, en el que los datos de pembrolizumab más quimioterapia provienen de un análisis de subgrupos, los resultados del estudio son aún inmaduros y además se realizó en pacientes con distinta histología de CPNM. En otros estudios se ha visto que la expresión de PD-L1 se puede utilizar como biomarcador, tratando de seleccionar los pacientes para obtener un mayor beneficio de pembrolizumab (KEYNOTE-024), pero tanto en el estudio KEYNOTE-407 como en el estudio KEYNOTE-189 no queda claro el papel de biomarcador del PD-L1 ya que se obtiene mejora en la SG en todos los subgrupos independientemente de la expresión de PD-L1 (30). Si bien, la expresión del PD-L1 como biomarcador en el carcinoma escamoso tiene menos valor informativo que en la histología no escamosa, como ya se ha puesto de manifiesto en el estudio Checkmate 017 (nivolumab en segunda línea en carcinoma escamoso) (32) o en el estudio OAK (atezolizumab en segunda línea en las dos histologías) (33). Además, la expresión de PD-L1 tiene un valor predictivo positivo, a mayor expresión, mayor respuesta y mayor supervivencia pero su valor predictivo negativo es débil, como se ha observado en los diversos estudios. Por otra parte, el análisis de estos estudios (KEYNOTE-407 y KEYNOTE-189) muestra un mayor riesgo de muerte temprana con pembrolizumab en monoterapia en comparación con quimioterapia en pacientes con histología escamosa y no escamosa, si bien los factores potenciales predictivos del riesgo de muerte temprana están actualmente en investigación. En ausencia de un ensayo clínico que permita un análisis directo que compare la eficacia de pembrolizumab en combinación con quimioterapia con la monoterapia con pembrolizumab en pacientes con CPNM escamoso metastásico, las diferencias observadas en la eficacia de los diferentes estudios deben interpretarse con cautela.

Los resultados de los estudios muestran que pembrolizumab aumenta la SG en CPNM metastásico escamoso y no escamoso tanto en monoterapia como combinado con la quimioterapia.

Ipilimumab combinado con carboplatino y paclitaxel no ha aumentado la SG frente a carboplatino y paclitaxel en pacientes con CPNM escamoso avanzado (34).

Necitumumab, es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 (IgG1) contra el EGFR, autorizado en combinación con quimioterapia con gemcitabina y cisplatino en el tratamiento de pacientes adultos con CPNM escamoso localmente avanzado o metastásico que expresan EGFR y no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad (35). En el ensayo de fase 3 SQUIRE, la adición de necitumumab a gemcitabina (G) y cisplatino (C) mejoró la SG en 1,6 meses frente a G+C, siendo la mediana de esta SG en el brazo intervención N+GC muy similar a la del brazo control (carboplatino + paclitaxel) del estudio KEYNOTE-407 (11,5 vs. 11,3 meses, respectivamente). Además, en el estudio SQUIRE los pacientes con tumores que carecían de la detección de la proteína EGFR (24 pacientes en el grupo N+GC y 23 en el grupo GC) podría no obtener beneficio en términos de SG (HR 1,52) y en SLP (HR 1,33) con la combinación de N+GC comparada con GC; no obstante, aunque hay interacción significativa (36), la muestra fue muy pequeña para poder ser concluyentes al respecto.

Atezolizumab en combinación con carboplatino y nab-paclitaxel (4-6 ciclos) seguido de mantenimiento con atezolizumab en CPNM escamoso, a fecha de realización del informe no se encuentra aprobado por la EMA. El estudio clínico IMpower131 (37) de fase 3, abierto, aleatorizado y multicéntrico se comparó la combinación de atezolizumab y quimioterapia (carboplatino y nabpaclitaxel) frente a quimioterapia (carboplatino y nab-paclitaxel) en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM escamoso estadio IV. Se ha publicado una comparación indirecta (38) en la que se compara pembrolizumab más quimioterapia (estudio KEYNOTE-407) frente a

atezolizumab más quimioterapia (IMpower131) en pacientes con CPNM escamoso avanzado. En este estudio se observa que pembrolizumab añadido a la quimioterapia es superior a atezolizumab más quimioterapia en la variable SG en los pacientes de forma global (HR 0,67; IC 95% 0,47 – 0,94; $p = 0,02$) y en los subgrupos de expresión de PD-L1 bajo (HR 0,43; IC 95% 0,24 – 0,76; $p < 0,01$), no obteniéndose significación estadística en los subgrupos de expresión de PD-L1 alto y negativo. No obstante, estos datos deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones metodológicas de estos estudios.

Nivolumab está autorizado en CPNM de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico pero en segunda línea. Hay en curso un ensayo clínico de fase 3, CheckMate-227 37) que evalúa la combinación de nivolumab 3 mg/kg en combinación con dosis bajas de ipilimumab (1 mg/kg) frente a quimioterapia basada en dobles de platino, en pacientes con CPNM avanzado, en primera línea, con alta carga mutacional tumoral (TMB), ≥ 10 mutaciones/megabase (mut/Mb) (39).

CONCLUSIÓN

Pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel ha demostrado eficacia superior a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico sin mutaciones EGFR o ALK. La combinación de pembrolizumab con quimioterapia consiguió una mejora estadísticamente significativa de 4,6 meses en la SG (HR 0,64 IC 95% 0,49 – 0,85; $p = 0,0008$; 15,9 vs. 11,3 meses), en un estudio de fase 3 en la población ITT frente a quimioterapia con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel. Aunque estos resultados se consideran relevantes, son aún inmaduros y son necesarios resultados a más largo plazo para estimar la magnitud del efecto. El beneficio en SLP también fue estadísticamente significativo a favor de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia (HR 0,56; IC 95% 0,45 - 0,70; $p < 0,00001$; 6,4 vs. 4,8 meses), así como en TRG 58% vs. 38%, $p < 0,0001$ y con una mediana de DR más larga (7,7 vs. 4,8 meses). Estos resultados fueron en general consistentes en todos los subgrupos analizados, incluido los subgrupos con diferente patrón de expresión de PD-L1.

El beneficio en eficacia de la combinación pembrolizumab con quimioterapia está acompañado de un peor perfil de seguridad y tolerabilidad, particularmente en lo que se refiere a EA graves relacionados con el tratamiento (25,2% vs. 18,2%) así como a EA relacionados con el tratamiento que provocaron la muerte (3,6% vs. 2,1%) y los que llevaron a la suspensión del tratamiento (18,0% vs. 7,1%), aunque los EA grado 3-5 fueron similares (54,7% vs. 55,0%). Los EA de especial interés fueron de tipo inmunológico (neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopatías, reacciones cutáneas).

Los resultados de eficacia del estudio pivotal muestran un beneficio a favor de la asociación de pembrolizumab y quimioterapia frente a la quimioterapia sola, pero teniendo en cuenta un peor perfil de seguridad para la combinación de pembrolizumab con quimioterapia así como la ausencia de datos maduros de SG, pembrolizumab en combinación con quimioterapia es una alternativa a la quimioterapia estándar basada en platino en el tratamiento de pacientes con CPNM escamoso metastásico en primera línea y en pacientes con expresión PD-L1 < 50%, negativa o no posible de realizar, evaluándose de manera individualizada la relación del beneficio clínico esperado para el paciente y el perfil de toxicidad.

En pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$, no se dispone de una comparación directa con pembrolizumab en monoterapia, ni los datos de SG por el momento permiten anticipar un beneficio de la combinación con quimioterapia. En este escenario, pembrolizumab en monoterapia continuaría siendo la opción terapéutica preferente, y la combinación podría considerarse únicamente en situaciones excepcionales, teniendo en cuenta el peor perfil de seguridad y después de realizar una evaluación individualizada del beneficio/riesgo.

Los datos de eficacia y seguridad de pacientes ≥ 75 años son limitados y se desconoce el efecto de pembrolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas y estado funcional ECOG ≥ 2 .

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 carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, para el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos, **limitando su utilización** en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico escamoso con expresión PD-L1 < 50% negativa o no posible de realizar.

REFERENCIAS

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63: 11–30.
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29 (supplement 4):iv192-iv237.
3. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>.
4. Las cifras del cáncer en España 2018. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf. [Acceso octubre 2018].
5. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012.
6. Organización Mundial de la Salud. Datos y cifras sobre el cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/> [Acceso octubre 2018].
7. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/que-es-cancer-de-pulmon-no-microcitico.html> [Acceso octubre 2018].
8. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol.2019;21(1):3-17.
9. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. Oncogene 2012;31:4811-14.
10. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S et al. 2nd ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology 2014; 25:1681-1690.
11. Maureen F, Zakowski MD. Analytic Inquiry: molecular testing in lung cancer. Cancer cytopathol, 2017; 125(S6):470-476.
12. Socinsky MA et al. Current and Emergent Therapy Options for Advanced Squamous Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology Feb 2018; Vol 13, Issue 2:165-183.
13. Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, Youlden DR, Nwogu C, Reid ME. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. J Thorac Oncol. 2016;11(10):1653-71.
14. Scagliotti, F. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2002; 20:4285-4291.
15. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung

- Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3484-15.
16. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en primera línea. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-cancer-pulmon-PL.pdf>. [Acceso marzo 2019].
 17. Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med*. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
 18. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf. [Acceso marzo 2019].
 19. European Public Assessment Report de Keytruda® (pembrolizumab). Variación II/0060. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 20. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-51.
 21. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346:92-98.
 22. Daaboul N, Nicholas G, Laurie SA. Algorithm for the treatment of advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer: an evidence-based overview. *Curr Oncol*. 2018 Jun;25(Suppl 1):S77-S85.
 23. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617–4625.
 24. Rossi A, Di Maio M. LUX-Lung: determining the best EGFR inhibitor in CPCNP? *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):118-9. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71196-9. Epub 2015 Jan 12. PubMed PMID: 25589190.
 25. European Public Assessment Report de Keytruda® (pembrolizumab). Variación II/0043. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Acceso marzo 2019].
 26. Ficha técnica de Abraxane® (nab-paclitaxel). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07428001/FT_07428001.html. [Acceso marzo 2019].
 27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer (NSCLC). 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_bloc_ks.pdf.
 28. European Public Assessment Report de Keytruda® (pembrolizumab). Variación II/0011. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Acceso marzo 2019].
 29. Jotte M, Cappuzzo R, Vynnychenko F, Stroyakovskiy I, Rodríguez-Abreu D, Hussein DA, et al. (2018). IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *Journal of Clinical Oncology*. 36. LBA9000-LBA9000. 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA9000.
 30. Zhou Y, Lin Z, Zhang X, Chen C, Zhao H, Hong S, et al. First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):120
 31. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
 32. Brahmer J, Reckamp K, Baas P, Crinò L, Eberhardt W, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504627>.
 33. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255–65. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)
 34. Govindan R, Szczesna A, Ahn MJ, et al. Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3449-57.
 35. Ficha técnica de Portrazza® (necitumumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151084001/FT_1151084001.pdf. [Acceso marzo 2019].
 36. Paz-Ares L, Socinski MA, Shahidi J et al. Correlation of EGFR expression with safety and efficacy outcomes in SQUIRE: a randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin plus necitumumab versus gemcitabine-cisplatin alone in the first-line treatment of patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1573–1579.
 37. Estudio Fase III IMpower131. Disponible en: <https://www.gene.com/media/press-releases/14709/2018-03-19/phase-iii-impower131-study-showed-genet>. Accedido el 19 de marzo de 2018.
 38. Zhang Y, Zhou H, Zhang L. Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: anti-PD-1 or anti-PD-L1. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):135.
 39. CheckMate -227. Reunión Anual de la American Association for Cancer Research (AACR) de 2018 en Chicago, Illinois (Late-Breaking Abstract #CT077).



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, el Foro Español de Pacientes, la Alianza Global de Pacientes 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.