



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico

IPT, 1/2017. VI

Fecha de publicación: 17 de enero de 2017[†]

El carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. La edad media de aparición del cáncer de pulmón oscila entre los 55 y los 75 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (1).

En España, en 2012, se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón, lo que representa el 16,9% de los tumores entre los hombres y el 5,7% entre las mujeres (2). La tasa de incidencia ajustada para la población masculina en nuestro país es de 52,5 por cada 100.000 habitantes/ año, y es superior a la tasa ajustada mundial (3, 4). En el caso de las mujeres la tasa de incidencia ajustada (11,3 por cada 100.000 habitantes/ año) se sitúa algo por debajo de la tasa ajustada mundial (13,5 por cada 100.000 habitantes/ año).

Las cifras absolutas de mortalidad por cáncer de pulmón en España vienen aumentando desde la década de los años 50 (3), aunque las tasas ajustadas en varones han disminuido. En el año 2012 se registraron 21.118 muertes a causa de cáncer de pulmón. La tasa de mortalidad ajustada en varones asciende a 40,3 por cada 100.000 habitantes/ año, siendo menor en el caso de las mujeres (8 por cada 100.000 habitantes/ año) (2).

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

Los tumores pulmonares se clasifican en dos grandes grupos: carcinomas de pulmón microcíticos o de células pequeñas (CCP), 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. Dentro de los CPNM se distinguen a su vez tres subtipos histológicos: adenocarcinoma (37-47%), carcinoma de células grandes (10-18%) y carcinoma epidermoide o de células escamosas (25-32%). La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad (6).

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico de la enfermedad (estadio IIIB y estadio IV), sin opciones de tratamiento potencialmente curativo, por lo que su pronóstico es muy desfavorable, con medianas de supervivencia de 9-10 meses y tasa de supervivencia a 5 años del 9-13%.

A la hora de seleccionar una estrategia de tratamiento deben tenerse en cuenta factores como la histología del tumor, la patología molecular, edad, estado funcional, comorbilidades y las preferencias del paciente (7).

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), 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) (8). A estos se pueden sumar otros agentes como bevacizumab o pemetrexed, y, en aquellos tumores que presentan mutación del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) o translocación de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), están disponibles otros fármacos tales como erlotinib, afatinib, gefitinib o crizotinib.

Las alternativas de tratamiento para pacientes con CPNM que progresan tras una primera línea de tratamiento incluyen docetaxel como tratamiento estándar, junto con pemetrexed (etiología no escamosa), erlotinib, afatinib y nivolumab en monoterapia y otros administrados en terapia combinada con docetaxel como ramucirumab y nintedanib (7).

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) (9)

Pembrolizumab está indicado en el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyo tumor exprese PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK también deben haber recibido tratamiento aprobado para estas mutaciones antes de recibir pembrolizumab.

Pembrolizumab está indicado también como monoterapia en el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

Pembrolizumab se presenta en viales de 50 mg como polvo para concentrado para solución para perfusión. Tras la reconstitución la concentración es de 25 mg/ ml.

La dosis recomendada de pembrolizumab es de 2 mg/ kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. El tratamiento se debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta progresión de la enfermedad en el paciente o toxicidad inaceptable.

Puede ser necesario retrasar o suspender la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Farmacología

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

Pembrolizumab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral (9).

Eficacia (10)

Los datos de eficacia de pembrolizumab en CPNM proceden del ensayo clínico fase III KEYNOTE-010 y del ensayo de soporte KEYNOTE-001.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 13 de diciembre de 2016

Ensayo clínico KEYNOTE-010

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico previamente tratados.

Entre los criterios de inclusión destacan: pacientes que hubieran experimentado progresión tras tratamiento con al menos dos ciclos de quimioterapia basada en doblete de platino (los pacientes con mutaciones positivas de EGFR o ALK debían demostrar progresión al tratamiento con fármacos inhibidores de tirosina quinasa de EGFR (erlotinib, gefitinib o afatinib) o a crizotinib respectivamente; expresión positiva de PD-L1 (porcentaje de células tumorales positivas $\geq 1\%$ determinada por inmunohistoquímica) y un estado funcional ≤ 1 según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Se excluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con docetaxel o con un inhibidor de PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 o del antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4); que precisaran tratamiento antineoplásico durante el ensayo (incluida radioterapia); que hubieran recibido tratamiento con un fármaco biológico antitumoral en las 3 semanas previas, radioterapia torácica en los 6 meses previos o un inhibidor de tirosina quinasa o radioterapia paliativa en los 7 días previos. También se excluyeron pacientes con alguna enfermedad autoinmune o síndrome que precisara tratamiento con corticoides o inmunosupresores y aquellos con metástasis del sistema nervioso central activa y/ o meningitis carcinomatosa.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1:1 en tres brazos de tratamiento: pembrolizumab 2 mg/ kg, pembrolizumab 10 mg/ kg o docetaxel 75 mg/ m². Pembrolizumab se administró por vía intravenosa cada 3 semanas en perfusión de 30 minutos. Por su parte docetaxel se administró en perfusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas. El tratamiento se mantuvo hasta dos años o menos en caso de progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable u otra circunstancia que obligara a la retirada de paciente del ensayo (por decisión del investigador, embarazo, retirada del consentimiento...). Los pacientes tratados con pembrolizumab que alcanzaran respuesta completa (RC) según criterios de respuesta inmune (irRC), podían parar el tratamiento y si se observaba en ellos una progresión radiográfica de la enfermedad podían ser tratados de nuevo durante un año más según criterios del investigador.

La aleatorización se estratificó por la expresión de PD-L1 (débil: $\geq 1\%$ - 49% vs. fuerte: $\geq 50\%$), estado ECOG (0 vs. 1) y el área geográfica (Este de Asia vs. resto).

Las variables principales del estudio fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) según criterios RECIST 1.1, evaluada por un Comité Independiente de Revisión (CIR). Como variables secundarias se incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR), evaluadas por un CIR según criterios RECIST 1.1. También se evaluó la calidad de vida mediante tres tipos de cuestionarios eEORTC QLQ-C30, eEORTC QLQ-LC13, y eEQ-5D-3L. Todas las variables se estudiaron por un lado en el total de pacientes con expresión positiva de PD-L1 ($\geq 1\%$) y por otro lado en aquellos con expresión fuertemente positiva [proporción de marcador tumoral (TPS, de sus siglas en inglés) $\geq 50\%$].

Los pacientes fueron evaluados cada 9 semanas.

El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población por intención de tratar (ITT). Un total de 1.033 pacientes fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab 2 mg/ kg (n=344), 10 mg/ kg (n=346) o docetaxel (n=343).

Las características basales estuvieron en general equilibradas entre todos los brazos de tratamiento. La mediana de edad fue de 63 años (42% de 65 años o más), la mayoría hombres (61%), de raza blanca ($> 70\%$) y fumadores ($> 78\%$). El 34% y el 66% presentaban un estado funcional ECOG de 0 y 1 respectivamente. El 70% de los tumores eran de histología no escamosa y aproximadamente un 21% de etiología escamosa. En cuanto a la expresión de PD-L1, en el 43% (n=442) de los pacientes era fuertemente positiva (TPS $\geq 50\%$). La mayoría de los pacientes presentaban un estadio IV (90%) y habían recibido una única línea de tratamiento (68%).

El porcentaje de pacientes con translocación ALK no alcanzó el 1% y sólo un 8% presentaba mutación positiva EGFR.

En el total de la población (pacientes con TPS $\geq 1\%$), se encontraron resultados de SG favorables a pembrolizumab 2 mg/ kg (dosis establecida en ficha técnica): HR 0,71 (IC95% 0,58-0,88), p=0,00076, siendo la mediana de SG de 10,4 meses, frente a 8,5 meses con docetaxel. En el grupo de pacientes con TPS $\geq 50\%$ la SG con pembrolizumab 2 mg/ kg también mostró un resultado superior, con HR 0,54 (IC95% 0,38-0,77); p=0,00024, siendo la mediana de SG 14,9 meses, frente a 8,2 meses con docetaxel. La dosis de 10 mg/ Kg (no aprobada) también presentó resultados favorables, con HR 0,61 (IC95% 0,49-0,75) para el global de pacientes, y HR 0,50 (IC95% 0,36-0,70) en pacientes con TPS $\geq 50\%$ (ver figuras 1 y 2, y tabla 1).

Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de SG (TPS $\geq 1\%$)

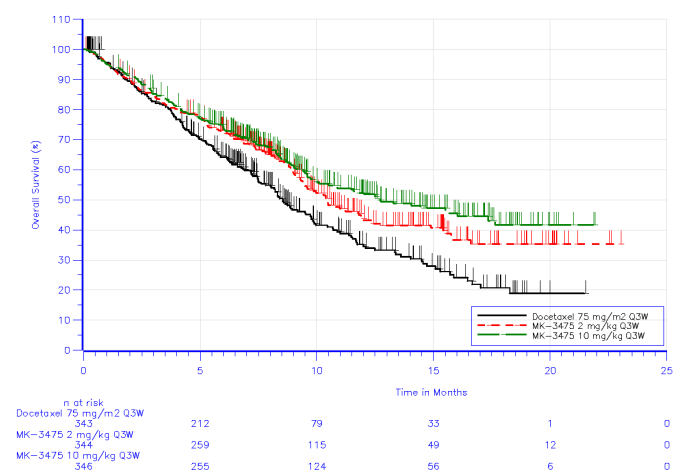
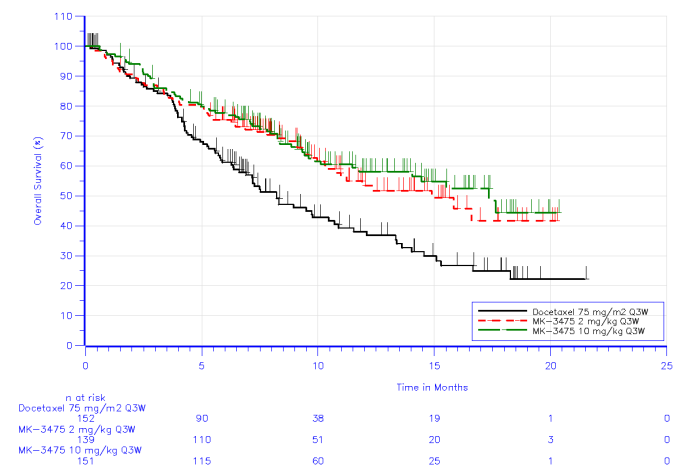


Figura 2. Curvas Kaplan-Meier de SG (TPS $\geq 50\%$)



En cuanto a la SLP, en la población global no se observó un aumento significativo con pembrolizumab 2 mg/ Kg [HR 0,88 (IC95% 0,73-1,04), p=0,06758]. En pacientes con TPS \geq 50% sí se observó beneficio, con HR 0,58 (IC95% 0,43-0,77) y una mediana de 5,2 meses vs. 4,1 meses para docetaxel.

Con pembrolizumab 10 mg /kg (dosis no aprobada) se observó un beneficio significativo tanto en población global [HR 0,79 (IC95% 0,66-0,94)], como en pacientes con TPS \geq 50% [HR 0,59 (IC95% 0,45-0,78)]. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pembrolizumab 2 mg/ kg y 10 mg/ kg en SG ni en SLP.

La TRO en la población global (TPS \geq 1%) fue del 18% (IC95% 14,1-22,5) para pembrolizumab 2 mg kg, y del 9,3% (IC95% 6,5-12,9) con docetaxel. La diferencia observada fue estadísticamente significativa. En los pacientes con TPS \geq 50%, la TRO fue del 30,2% (IC95% 22,7-38,6) en el brazo que recibió pembrolizumab 2 mg/ kg y del 7,9% (IC95% 4,1-13,4) en el brazo de docetaxel con diferencia estadísticamente significativa. Con pembrolizumab a dosis de 10 mg/ kg se registraron resultados favorables similares: TRO de 18,5% en la población global y 29,1% en pacientes con TPS \geq 50%. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la TRO entre los dos brazos de pembrolizumab.

La mediana de tiempo hasta la respuesta fue similar en todos los brazos de tratamiento en los pacientes con TPS \geq 50%, 65 días (rango: 59-247) en el brazo de docetaxel y 65 días (rango: 38-141) y 64 días (rango: 44-440) en los brazos de pembrolizumab 2 mg/ kg y 10 mg/ kg respectivamente. La DR, expresada como la mediana (rango) fue de 246 días (63+-248+) en el brazo de docetaxel, no habiéndose alcanzado en los brazos de pembrolizumab en el momento del análisis. En cuanto a los pacientes con TPS \geq 1%, la mediana de tiempo hasta la respuesta también fue similar 65 días (rango: 41-250), 65 días (rango: 38-217) y 64 días (rango: 44-444) con docetaxel y pembrolizumab 2 mg/ kg y 10 mg/ kg respectivamente. La DR en el brazo de pembrolizumab no se había alcanzado en el momento del análisis.

Tabla 1. Resultados de eficacia (Estudio KEYNOTE-010)

Población ITT. TPS \geq 50%			
	pembrolizumab 2 mg/ kg (n=139)	pembrolizumab 10 mg/ kg (n=151)	docetaxel (n=152)
Supervivencia global			
Eventos (%)	58 (41,7)	60 (39,7)	86 (56,6)
Hazard ratio vs. docetaxel	0,54	0,5	
(IC 95%)	(0,38; 0,77)	(0,36; 0,70)	
valor-p	0,00024	0,00002	
Mediana meses (IC 95%)	14,9 (10,4; ne)	17,3 (11,8; ne)	8,2 (6,4; 10,7)
Supervivencia libre de progresión			
Eventos (%)	89 (64,0)	97 (64,2)	118 (77,6)
Hazard ratio vs. docetaxel	0,58	0,59	
(IC 95%)	(0,43; 0,77)	(0,45; 0,78)	
valor-p	0,00009	0,00007	
Mediana meses (IC 95%)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
Respuesta objetiva			
% (IC 95%)	30,2 (22,7; 38,6)	29,1 (22,0; 37,1)	7,9 (4,1; 13,4)
Diferencia % vs. docetaxel	23,3 (14,8; 32,1)	22,2 (14,0; 30,7)	
valor-p	< 0,00001	< 0,00001	
Población ITT. TPS \geq 1%			
	pembrolizumab 2 mg/ kg (n=344)	pembrolizumab 10 mg/ kg (n=346)	docetaxel (n=343)
Supervivencia global			
Eventos (%)	172 (50,0)	156 (45,1)	193 (56,3)
Hazard ratio vs. docetaxel	0,71	0,61	
(IC 95%)	(0,58; 0,88)	(0,49; 0,75)	
valor-p	0,00076	< 0,00001	
Mediana meses (IC 95%)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
Supervivencia libre de progresión			
Eventos (%)	266 (77,3)	255 (73,7)	257 (74,9)
Hazard ratio vs. docetaxel	0,88	0,79	
(IC 95%)	(0,73; 1,04)	(0,66; 0,94)	
valor-p	0,06758	0,00462	
Mediana meses (IC 95%)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
Respuesta objetiva			
% (IC 95%)	18,0 (14,1; 22,5)	18,5 (14,5; 23,0)	9,3 (6,5; 12,9)
Diferencia % vs. docetaxel	8,7 (3,6; 13,9)	9,1 (4,1; 14,3)	
valor-p	0,00045	0,00024	

ne: no estimable

Pembrolizumab, 2 mg/ kg mostró diferencias estadísticamente significativas en varios parámetros de los cuestionarios de calidad de vida respecto a docetaxel, especialmente en la población con expresión de PD-L1 \geq 50%.

En el análisis por subgrupos los resultados fueron consistentes en la mayoría de los subgrupos analizados. En relación al tipo histológico, en los pacientes con histología escamosa no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre pembrolizumab y docetaxel, sin que exista interacción (ver figuras 3 y 4). Estos resultados se repiten en el análisis de la SLP.

Estudio de soporte (KEYNOTE-001)

Ensayo clínico fase I, abierto, llevado a cabo en pacientes con carcinoma localmente avanzado o metastático, primordialmente melanoma o CPNM, con 5 cohortes con un único objetivo y diseño. Se llevó a cabo un análisis intermedio del ensayo clínico KEYNOTE-001 en el que se incluyeron un total de 560 pacientes con CPNM que fueron asignados a dos cohortes de tratamiento (C y F), en la que se probaron distintas dosis y esquemas de pembrolizumab.

La variable principal del estudio fue la TRO, evaluada por un IRC según criterios RECIST 1.1. Como variables secundarias, entre otras se evaluó la SLP y la SG.

Los resultados muestran un beneficio mayor de pembrolizumab en aquellos pacientes fuertemente positivos para PD-L1 sobre aquellos en los que la expresión era débil o negativa. La TRO fue del 36,3% (IC95% 27,4-45,9) en los que PD-L1 \geq 50%; 13,2% (IC95% 8,3-19,8) en los que PD-L1=1-49% y 8,1% (IC95% 3,3-16,1) en los que PD-L1 < 1%. La SLP y SG fue mayor también en los pacientes con PD-L1 \geq 50%. Se observaron resultados similares entre los grupos débilmente positivos y negativos en SLP y SG, si bien a los 12 meses las tasas de SLP y SG fueron mayores en el brazo débilmente positivo.

Figura 3. Forest plot de SG por subgrupos de pacientes (TPS \geq 1%)

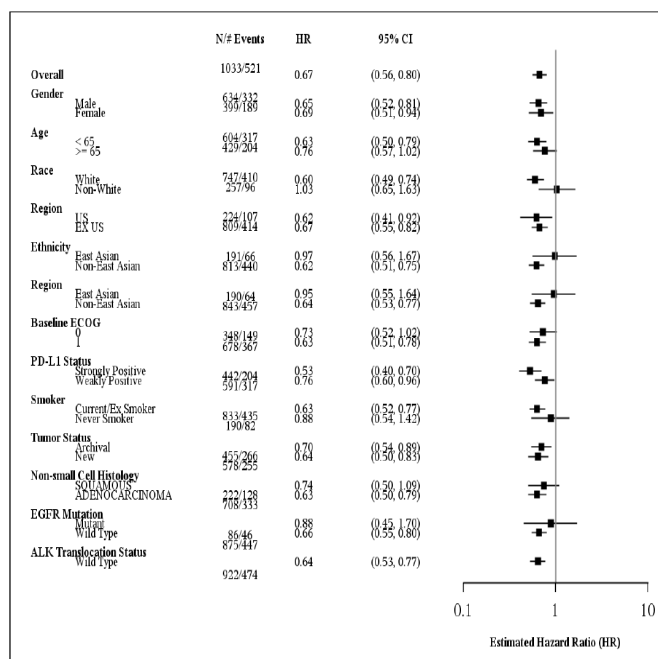
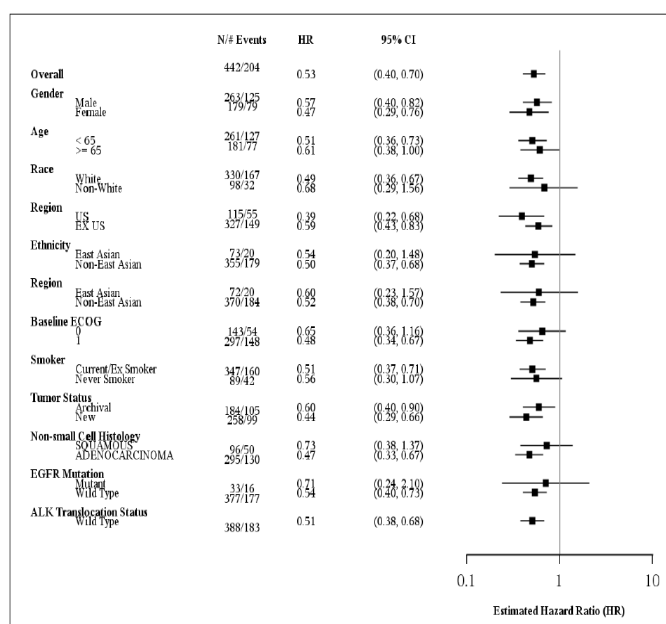


Figura 4. Forest plot de SG por subgrupos de pacientes (TPS \geq 50%)



Seguridad (10)

El perfil de seguridad de pembrolizumab se basa en los datos de 2799 pacientes, 1567 con melanoma (estudios KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 y KEYNOTE-006) y 1232 con CPNM (estudios KEYNOTE-010 y KEYNOTE-001), que habían recibido al menos una dosis de pembrolizumab.

En los pacientes con melanoma, con una mediana de exposición a pembrolizumab de 155 días (rango: 1,00-862), los efectos adversos (EA) más frecuentes fueron de tipo inmunológico, entre los que destacan fatiga (30,6%), diarrea (16%), náuseas (12,4%), erupción cutánea (16,8%), prurito (22,4%) y artralgia (12,8%). La mayoría de ellas fueron de grado 1 ó 2. Los EA más graves fueron reacciones de tipo inmunológico y reacciones asociadas a la perfusión.

De los 1232 pacientes con CPNM que recibieron pembrolizumab, 682 corresponden al estudio KEYNOTE-010 (P010). En el estudio P010, la mediana de la exposición a pembrolizumab fue de 106 días (rango: 1,00-681), con un 32,3% (n=220) y un 10,7% (n=73) expuestos ≥ 6 meses y ≥ 12 meses respectivamente.

El total de EA relacionados con el tratamiento fue de 81,2% en el brazo de docetaxel y del 64,7% en la población tratada con pembrolizumab. El porcentaje de EA grado 3-5 fue también superior en el brazo de docetaxel (35,3% vs. 14,4%).

Los EA más frecuentes relacionados con el tratamiento en el estudio P010 fueron: fatiga (13,9%), disminución del apetito (11,6%), náuseas (10%) y erupción cutánea (10,7%). La incidencia de reacciones adversas grado ≥ 3 fue baja (muy similar a la observada en pacientes con melanoma) entre las que cabe señalar neumonitis (1,8%) y fatiga (1,5%).

Entre los EA de especial interés descritos en el estudio cabe señalar hipotiroidismo (8,2%), hipertiroidismo (4,7%), neumonitis (4,5%), reacciones asociadas a la perfusión (1,8%) y reacciones cutáneas (1,6%).

Se observó un ligero incremento en el porcentaje de pacientes con efectos adversos que condujeron a la muerte en los pacientes con CPNM comparado con los referidos para pacientes con melanoma (5,0% vs. 3,1%). Principalmente fueron EA de tipo respiratorio (neumonía, neumonitis e insuficiencia respiratoria).

La discontinuación del tratamiento debido a EA fue superior en el brazo de docetaxel (13,6%) que en los de pembrolizumab (7,9%). Los EA a nivel respiratorio, torácico y mediastínico fueron los principales responsables de discontinuación del tratamiento con pembrolizumab (2,9%).

El porcentaje de pacientes que precisaron interrumpir el tratamiento debido a un EA fue similar con ambos fármacos (23,6% con docetaxel y 22,9% con pembrolizumab), siendo los EA más frecuentes que llevaron a interrupción de pembrolizumab las infecciones e infestaciones (5,3%), alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas (3,4%) y alteraciones metabólicas y nutricionales (3,4%).

No se observaron diferencias en función de la expresión de PD-L1 en el número de interrupciones o discontinuaciones de tratamiento.

La incidencia de EA entre los tratados con pembrolizumab fue mayor en pacientes ≥ 65 años y aquellos con un ECOG 1.

DISCUSIÓN

Los avances en la última década en el tratamiento del CPNM avanzado o metastásico han sido considerables, especialmente en aquellos pacientes que experimentan progresión durante o tras una primera línea de tratamiento (11).

En el ensayo clínico KEYNOTE-010 pembrolizumab ha demostrado superioridad en términos de SG y SLP frente a docetaxel, hasta el momento considerado el estándar de tratamiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras progresión a una primera línea de tratamiento.

Una limitación de este estudio es su diseño abierto, lo que podría afectar a los resultados de las variables no robustas. Sin embargo, el diseño estaría justificado debido a la dificultad de enmascarar el tratamiento con docetaxel y el posible efecto en SLP estaría minimizado por la revisión de los datos por parte de un comité independiente de evaluación.

El ensayo excluye a pacientes con un ECOG mayor de 1, hecho que no siempre se ajusta a la práctica clínica, ya que muchos pacientes con CPNM metastásico pueden presentar un ECOG > 1 . No obstante, esta exclusión no es infrecuente en estudios de estas características. De la misma manera, y al igual que otros medicamentos comparados con docetaxel para la misma indicación, se desconoce el efecto de pembrolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas y se dispone de información limitada en pacientes mayores de 65 años.

Pembrolizumab a la dosis aprobada (2 mg/ kg) consiguió una mejora estadísticamente significativa en SG comparado con docetaxel en la población general incluida en el estudio (TPS $\geq 1\%$), pero con un beneficio modesto: [HR 0,71 (IC95% 0,58-0,88)]. La mejora en la mediana de SG respecto a docetaxel fue de sólo 1,9 meses en la población total, con una tasa de SG a los 12 meses del 43% con pembrolizumab frente al 35% con docetaxel. Sin embargo, la ganancia en la SG parece guardar relación con el nivel de expresión de PD-L1. Así, en aquellos pacientes con una mayor expresión (TPS $\geq 50\%$) el beneficio de pembrolizumab con la dosis aprobada fue de mayor relevancia clínica [HR 0,54 (IC95% 0,38-0,77)], 6,7 meses de diferencia entre medianas al observado en el total de la población incluida en el estudio.

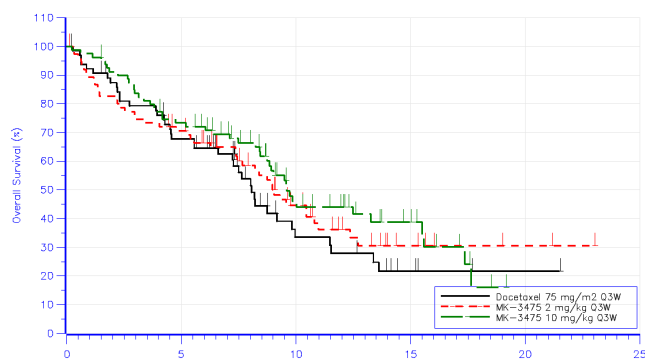
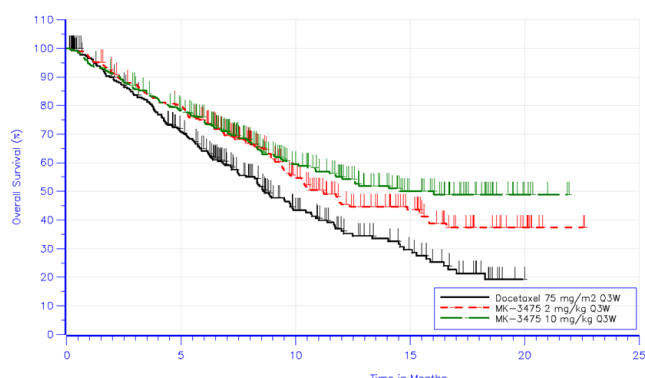
En cambio, en la población complementaria débilmente positiva ($1\% \leq \text{TPS} < 50\%$) no se alcanzó la significación estadística para SG con la dosis de 2 mg/ kg [HR 0,79 (IC95% 0,61-1,04)] y sí con la de 10 mg/ kg [HR 0,71 (IC95% 0,53-0,94)]. La mediana de SG en esta población fue de 9,4 meses, 10,8 meses y 8,6 meses con pembrolizumab 2mg/ kg, 10mg/ kg y docetaxel respectivamente. En este subgrupo con expresión de PD-L1 débilmente positiva, los resultados observados con pembrolizumab comparado con docetaxel fueron similares tanto en la SLP [HR 1,07 (IC95% 0,85-1,34)] y HR 0,99 (IC95% 0,78-1,25) dosis de 2 y 10 mg/ kg respectivamente) como en la TRO [p=0,57 (2 mg/ kg) y p=0,49 (10 mg/ kg)] (10).

En consecuencia, pembrolizumab muestra un beneficio modesto en la SG sobre docetaxel en la población general de estudio que presenta expresión de PD-L1 del 1% o superior. Dicho beneficio resulta claramente relevante en pacientes con $\text{TPS} \geq 50\%$, mientras que los resultados de supervivencia no llegan a ser estadísticamente significativos en pacientes con expresión de PD-L1 entre 1% y 49%.

En la comparación de las dos dosis estudiadas de pembrolizumab (2 mg/ kg vs. 10 mg/ kg) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en términos de SG ni de SLP o TRO, por lo que parece razonable el que se haya fijado la dosis de 2 mg/ kg como la recomendada en CPNM.

Un aspecto que se debe tener en cuenta en el tratamiento del CPNM es la histología del tumor, una división que condiciona diferencias importantes en la terapéutica.

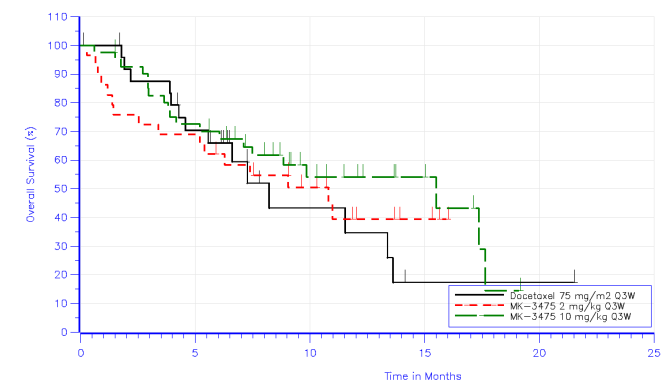
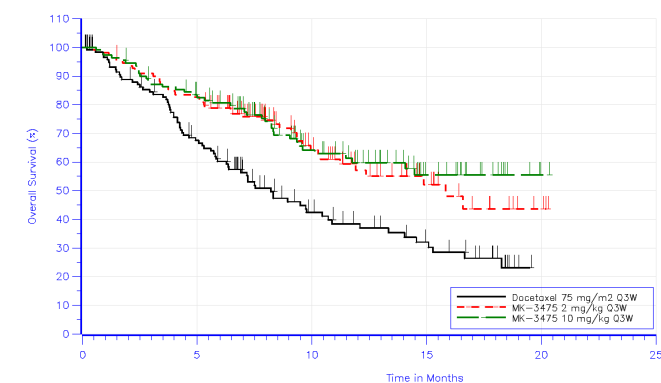
Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de SG según histología del tumor: No escamoso vs. escamoso ($\text{TPS} \geq 1\%$)



En el ensayo clínico KEYNOTE-010 se incluyeron pacientes con diferentes histologías tumorales, si bien la no escamosa fue la mayoritaria (70%). En el análisis del subgrupo con histología no escamosa, la SG presentó un beneficio a favor de pembrolizumab siendo este beneficio mayor en aquellos pacientes con $\text{TPS} \geq 50\%$ [HR 0,49 (IC95% 0,32-0,75) para pembrolizumab 2mg/ kg vs. docetaxel] que en la población global $\text{TPS} \geq 1\%$; [HR 0,67 (IC95% 0,52-0,87)]. La SG en los pacientes con $\text{TPS} 1-49\%$ para esta misma histología y dosis de pembrolizumab fue de HR 0,77 (IC95% 0,55-1,08) (ver figuras 5, 6 y 7).

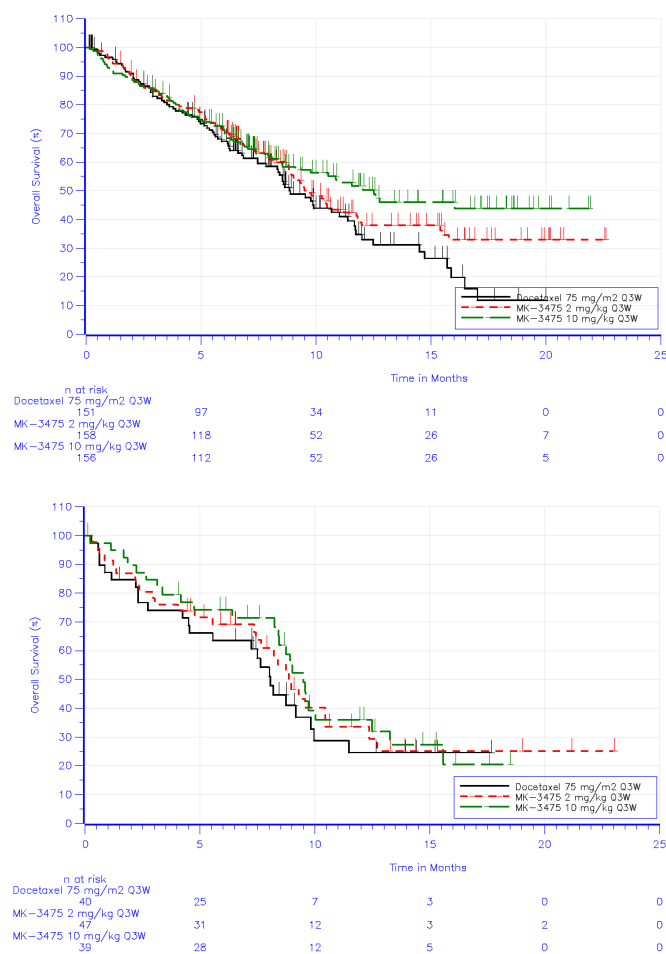
En los pacientes con histología escamosa no se llega a alcanzar diferencia estadísticamente significativa en SG [HR: 0.88 (IC95% 0.55-1.39)], y el efecto parece independiente de la expresión de PD-L1 (10). Los resultados en pacientes con histología escamosa y no escamosa no presentan interacción, por lo que no se puede afirmar que el beneficio en pacientes con tumor escamoso sea inferior al que presentan aquellos con tumor no escamoso.

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de SG según histología del tumor: No escamoso vs. escamoso ($\text{TPS} \geq 50\%$)



Además de docetaxel, las alternativas actualmente disponibles para el tratamiento CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo a una primera línea de tratamiento, y entre las que habrá que determinar el lugar que ocupa pembrolizumab, son: nivolumab, pemetrexed, nintedanib, ramucirumab y TKI para pacientes con mutación activadora de EGFR.

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier de SG según histología del tumor: No escamoso vs. escamoso (TPS=1-49%)



Pemetrexed constituye una opción de tratamiento comparable a docetaxel en pacientes con CPNM. En un ensayo clínico fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado en el que se comparó con docetaxel, se demostró la no-inferioridad en términos de SG de pemetrexed frente docetaxel [mediana SG 8,3 meses pemetrexed vs 7,9 meses docetaxel; HR 0,99 (IC95% 0,8-1,2)]. En un análisis retrospectivo se encontraron diferencias en la SG en base a la histología, a favor de pemetrexed en pacientes con tumores de histología no escamosa [HR 0,78 (IC95% 0,61-1,00), p=0,004], a diferencia de los pacientes con tumores de histología escamosa en los que el beneficio fue mayor con docetaxel [HR 1,56 (IC95% 1,08-2,26)]. Pemetrexed está indicado en pacientes con CPNM de histología no escamosa (12, 13).

En pacientes con mutaciones EGFR positivas, los inhibidores de la tirosina quinasa tales como erlotinib o afatinib constituyen una opción de tratamiento válida.

Erlotinib fue autorizado en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo a un tratamiento quimioterápico anterior, de acuerdo con los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron 731 pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo de al menos un tratamiento previo. Erlotinib demostró una mejora de 2 meses en la SG comparado con placebo [HR 0,7 (IC95% 0,58-0,85)], siendo la mediana de SG de 6,7 meses vs. 4,7 meses (14). Posteriormente otros estudios han comparado erlotinib frente a quimioterapia como segunda línea de tratamiento.

En el estudio TITAN en el que se comparó erlotinib frente a docetaxel o pemetrexed, en una población de 424 pacientes, no se encontraron diferencias entre los dos brazos del estudio con respecto a la SG: 5,3 meses con erlotinib vs. 5,5 meses con la quimioterapia [HR 0,96 (IC95% 0,78-1,19)]. Los resultados de SLP mostraron una mediana de 6,3 semanas para erlotinib vs. 8,6 semanas para quimioterapia [HR 1,2 (IC95% 1,0-1,5)] (15). En el estudio TAILOR, docetaxel alcanzó una mediana de SG de 8,2 meses, frente a 5,4 con erlotinib [HR 0,73 (IC95% 0,53-1,00)]. La SLP resultó superior para docetaxel [2,9 vs. 2,4 meses respectivamente; HR 0,71 (IC95% 0,53-0,95)] (16). En el estudio DELTA, un ensayo clínico fase III en población japonesa, 301 pacientes fueron aleatorizados a recibir erlotinib o docetaxel. Los resultados no mostraron diferencias en la SLP [2 meses vs. 3,2 meses con erlotinib y docetaxel respectivamente; HR 1,22 (IC95% 0,97-1,55)], ni en SG [14,8 meses vs. 12,2 en erlotinib y docetaxel respectivamente; HR 0,91 (IC95% 0,68-1,22)] o tasa de respuesta objetiva (17% vs. 17,9% con erlotinib y docetaxel respectivamente). En el subgrupo de pacientes sin mutación EGFR se encontraron diferencias en la SLP: 1,3 meses con erlotinib frente a 2,9 meses con docetaxel [HR 1,45; IC95% (1,09; 1,94)] pero no en la SG: 9 meses con erlotinib frente a 10,1 meses con docetaxel [HR 0,98; IC95% (0,69; 1,39)] (17).

Afatinib está indicado en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico de histología escamosa. Su autorización se basa en los resultados del estudio LUX-Lung 8, un ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto comparado con erlotinib en el que se incluyeron 795 pacientes. Afatinib consiguió mejoras significativas en SLP [mediana 2,6 meses vs. 6,8 meses; HR 0,81 (IC95% 0,69-0,95)] y en SG [mediana 7,9 meses vs. 6,8 meses; HR 0,81 (IC95% 0,69-0,95)], no observándose diferencias estadísticamente significativas en la TRO entre ambos grupos (p=0,0551). (18, 19).

Nintedanib, un triple inhibidor de angiocinasa, está indicado en combinación con docetaxel en CPNM localmente avanzado o metastásico o localmente recurrente con histología de adenocarcinoma tras quimioterapia de primera línea. En el ensayo clínico LUME-Lung 1 (multicéntrico, aleatorizado, doble ciego) se incluyeron un total de 1314 pacientes que fueron aleatorizados (1:1) a recibir tratamiento con nintedanib+docetaxel o placebo+docetaxel. En el brazo que recibió el tratamiento experimental la mejora en la SLP (variable principal) resultó estadísticamente significativa [mediana 3,4 meses vs. 2,7 meses: HR 0,79 (IC95% 0,68-0,92)] no observándose diferencias estadísticamente significativas en SG [HR 0,94 (IC95% 0,83-1,05)]. En el análisis del subgrupo de pacientes con adenocarcinoma se observó un beneficio a favor del brazo de nintedanib en la SG [mediana 12,6 meses vs. 10,3 meses respectivamente; HR 0,83 (IC95% 0,70-0,99)]. Las diferencias observadas en SG fueron especialmente significativas en aquellos pacientes con adenocarcinoma de rápida progresión HR 0,75 (IC95% 0,60-0,92)] (20,21). El perfil de seguridad de la combinación de nintedanib y docetaxel es más desfavorable que el perfil de seguridad de pembrolizumab.

En la línea de los agentes antiangiogénicos el último en incorporarse ha sido ramucirumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular. Ramucirumab ha sido autorizado en combinación con docetaxel. Los datos de eficacia proceden del ensayo clínico REVEL (fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado) en el que ramucirumab combinado con docetaxel se comparó con docetaxel en monoterapia, en pacientes que habían progresado tras quimioterapia basada en platino. La SG (variable principal) alcanzada fue superior en el brazo de ramucirumab [mediana 10,5 meses vs. 9,1 meses; HR 0,86 (IC95% 0,75-0,98)]. En cuanto a la SLP (variable secundaria) las diferencias encontradas

también fueron estadísticamente significativas a favor del brazo de ramucirumab [mediana 4,5 meses vs. 3,0 meses; HR 0,76 (IC95% 0,68-0,86)]. La combinación de ramucirumab con docetaxel presenta mayor toxicidad que docetaxel en monoterapia. Ramucirumab no se encuentra financiado en España (22, 23).

Quizás el avance más importante hasta el momento en el tratamiento del CPNM en segunda línea lo constituyen los nuevos agentes inmunomoduladores, especialmente los anticuerpos monoclonales dirigidos frente el PD-1/ PD-L1, entre los que se encuentra nivolumab y pembrolizumab (24).

Nivolumab está indicado en el tratamiento del CPNM tanto de histología escamosa como no escamosa (25). La indicación en histología escamosa se basa en los resultados del estudio CheckMate-017. Se trata de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto, en el que se incluyeron pacientes que habían experimentado progresión durante o después de un régimen de quimioterapia basada en un doblete de platino, con un ECOG de 0 a 1 e independientemente de su estatus PD-L1. En total 272 pacientes fueron aleatorizados a recibir nivolumab o docetaxel. Nivolumab demostró una mejora de 3,2 meses en la SG (variable principal) comparado con docetaxel [HR 0,59 (IC95% 0,43-0,81)], con una mediana de 9,23 meses y 6,01 meses respectivamente. Los beneficios en SG parecen independientes de la expresión de PD-L1 (26). En el ensayo clínico CheckMate-057 se evaluó la eficacia de nivolumab en CPNM de histología no escamosa. Se trata de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto, en el que se incluyeron pacientes que habían progresado durante o después del tratamiento con un régimen de quimioterapia basado en un doblete de platino y con un EGOG de 0 a 1. Los pacientes se incluyeron independientemente de su expresión de PD-L1. Se aleatorizaron 582 pacientes a recibir nivolumab o docetaxel. El tratamiento con nivolumab resultó en una ganancia de 2,83 meses en SG (variable principal), con medianas de 12,18 meses y 9,36 meses con nivolumab y docetaxel respectivamente [HR 0,73 (IC95% 0,59-0,89)]. En este estudio se observó una mayor frecuencia de muertes en el grupo tratado con nivolumab en los primeros 6 meses. El análisis de subgrupos reveló asociación entre el nivel de expresión de PD-L1 del tumor y la eficacia de nivolumab, de manera que el beneficio en SG resulta más claro al aumentar los niveles de expresión de PD-L1 (27). En el ensayo con nivolumab por otro lado, se registró un mayor número de muertes en los primeros meses de tratamiento en relación a docetaxel, diferencias no observadas en el ensayo KEYNOTE-010 respecto al mismo comparador.

No existen comparaciones directas entre pembrolizumab y nivolumab. Tanto nivolumab como pembrolizumab han demostrado superioridad en términos de eficacia frente a docetaxel en sus respectivos ensayos clínicos, con un perfil de seguridad aceptable, siendo las reacciones más frecuentes en ambos casos las de tipo inmunológico.

Teniendo en cuenta las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, las poblaciones incluidas en los estudio KEYNOTE-010, CheckMate-010 y CheckMate-057 podrían considerarse comparables, si bien cabe señalar una mayor proporción de pacientes que habían recibido dos o más líneas de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-010 que en los ensayos de nivolumab así como que en el ensayo con pembrolizumab únicamente se incluyeron pacientes con expresión positiva de PD-L1 ($\geq 1\%$), por lo que no podrían sacarse conclusiones sobre la eficacia de pembrolizumab en pacientes en los que la expresión de dicho biomarcador sea $< 1\%$ en base a los resultados de este estudio.

Un aspecto a tener en cuenta con este tipo de fármacos, sería el papel de PD-L1 como posible predictor de respuesta. En el ensayo clínico KEYNOTE-010 se observó una clara correlación entre la expresión de PD-L1 y las respuestas al tratamiento con pembrolizumab. Por su parte, en los ensayos clínicos con nivolumab

parece que la eficacia de éste es mayor al aumentar los niveles de expresión de PD-L1. En este sentido, un metanálisis publicado sugiere que la expresión de PD-L1 (considerándose un punto de corte del 1% determinado por inmunohistoquímica) se asocia con mayores tasas de respuesta a los fármacos anti-PD-1/ PD-L1 en pacientes con CPNM previamente tratados (28).

CONCLUSIÓN

Pembrolizumab, administrado a la dosis aprobada de 2 mg/ kg, ha demostrado superioridad frente a docetaxel en el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en pacientes que expresen PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$) y que han recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo, con una mejora de la mediana de supervivencia global de 1,9 meses [HR 0,71 (IC95% 0,58-0,88)] El beneficio con pembrolizumab es claramente mayor en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$, donde se alcanza una diferencia entre medianas de 6,7 meses respecto a docetaxel [HR 0,54 (IC95% 0,38-0,77)]. Sin embargo, considerando que pembrolizumab presenta un mejor perfil de seguridad que la quimioterapia con docetaxel, representaría una opción de tratamiento preferible a quimioterapia en aquellos pacientes que expresen PD-L1 $\geq 1\%$.

Respecto a nivolumab, y considerando pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (pembrolizumab no está indicado en pacientes con expresión de PD-L1 reducida o nula):

- En CPNM de histología no escamosa, pembrolizumab al igual que nivolumab, aumenta su eficacia a medida que lo hace la expresión de PD-L1 en las células tumorales, sin que sea posible establecer puntos de corte de expresión de PD-L1 para recomendar un medicamento sobre otro, por lo que parece razonable considerar pembrolizumab como una alternativa a nivolumab en estos pacientes. En pacientes con baja expresión de PD-L1 y ciertos factores pronóstico se observó un mayor número de muertes con nivolumab respecto a docetaxel en los primeros meses de tratamiento, algo que no fue visto en el estudio de pembrolizumab.

- En CPNM de histología escamosa, la evidencia es más robusta con nivolumab, si bien con la información actualmente disponible ambos medicamentos podrían ser alternativas de tratamiento válidas. Con los datos disponibles, no es posible establecer una relación entre el nivel de expresión de PD-L1 y el beneficio del tratamiento con pembrolizumab o nivolumab en estos pacientes.

La seguridad de pembrolizumab es similar a la encontrada con nivolumab.

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

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Una vez realizado el análisis de minimización de costes de pembrolizumab y nivolumab, y dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre su eficacia y seguridad, se considera que la decisión de uno u otro fármaco se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr>.
3. Sánchez de Cos Escuin J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(7):341-8.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98.
5. Lantz PM, Mendez D, Philbert MA. Radon, Smoking, and Lung Cancer: The Need to Refocus. *Am J Public Health*. 2013 Mar; 103(3):443-7.
6. Sos ML, Thomas RK. Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer. *Oncogene* 2012; 31:4811-14.
7. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, et al. [Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up](#). *Ann Oncol*. 2016 Sep; 27(suppl 5):v1-v27.
8. 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.
9. Ficha técnica de Keytruda®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf.
10. European Public Assessment Report de Keytruda®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003820/WC500190993.pdf
11. Manegold C, Dingemans AC, Gray JE, Nakagawa K, Nicolson M et al. [The potential of combined immunotherapy and antiangiogenesis for the synergistic treatment of advanced NSCLC](#). *J Thorac Oncol*. 2016. pii: S1556-0864(16)31142-X.
12. Ficha técnica Alimta®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf
13. Hanna N, Sherperd FA, Fosella F, Pereira JR, De Marinis F et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014; 22:1589-1597.
14. Ficha técnica Tarceva®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf
15. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas S, Grigorescu AC et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13:300–308.
16. Garassino MC, Martelli O, Brogginini M, Farina G, Veronese S et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:981–988.
17. Kawaguchi T, Ando M, Asami K et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol* 2014; 32: 1902-1908.
18. Ficha técnica Giotrif®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf.
19. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K et al. [Afatiniib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung \(LUX-Lung 8\): an open-label randomised controlled phase 3 trial](#).
20. Ficha técnica Vargatef®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf
21. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15:143–55.
22. Ficha técnica Cyramza®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf
23. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ramucirumab (Cyramza®) en el cáncer de pulmón no microcítico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ramucirumab-Cyramza-cancer-pulmon.pdf>.
24. Dempke WC, Fenchel K. [Pembrolizumab as first-line treatment for non-small cell lung cancer-a game changer?](#) *Transl Lung Cancer Res*. 2016; 5(5):538-542.
25. Ficha técnica Opdivo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
26. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico de histología escamosa. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-opdivo-cancer-pulmon.pdf>
27. European Public Assessment Report de Opdivo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf.
28. Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Natoli C, Rizzo S et al. PD-L1 expression as predictive biomarker in patients with NSCLC: a pooled analysis. *Oncotarget*. 2016 Feb 22. doi:10.18632/oncotarget.7582.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde

Comunidad Autónoma de Andalucía

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

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