

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo.

1. RESUMEN

En España, se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón en 2012, de los que el 80-85% se corresponden con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o de célula no pequeña. 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%. De hecho, el carcinoma de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer tanto a nivel mundial como en España, donde se registraron 21.118 muertes en 2012 .

El tratamiento del CPNM avanzado consiste en la administración de quimioterapia de primera línea basada en la combinación de platinos, cisplatino o carboplatino, con un segundo agente quimioterápico que puede ser docetaxel, gemcitabina, paclitaxel, pemetrexed o vinorelbina. En casos seleccionados de CPNM no escamoso, la quimioterapia se puede combinar con bevacizumab. También, después de la administración de los 4-6 ciclos de quimioterapia, en pacientes con CPNM no escamoso que alcanzan un beneficio y que no presentan toxicidad inaceptable, se puede contemplar continuar con una terapia de mantenimiento con pemetrexed o bevacizumab hasta progresión o toxicidad. Cuando se detectan tumores que presentan mutación del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) o translocación de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), están disponibles fármacos dirigidos que han demostrado eficacia superior a la quimioterapia de primera línea por lo que debería ser el estándar de tratamiento para este tipo de enfermos.

A pesar de ello, la mayoría de pacientes acaba sufriendo progresión de la enfermedad tumoral tras el tratamiento de primera línea y, en esta situación, su pronóstico es pésimo. El tratamiento de segunda línea establecido consiste en la administración de monoterapia con docetaxel, pemetrexed, o erlotinib, con tasas de respuesta del 4.0% al 17.9%, medianas de supervivencia libre de progresión de 1.5 a 4.2 meses y de supervivencia global de 5.4 a 14.8 meses.

Recientemente, dos fármacos han demostrado un beneficio significativo cuando se añaden al docetaxel. Nintedanib, un inhibidor multiquinasa, ha sido aprobado en segunda línea en combinación con docetaxel para pacientes con CPNM del tipo de

adenocarcinoma, al haber logrado un beneficio significativo sobre el docetaxel, tanto en supervivencia libre de progresión (HR 0.84, mediana 4.2 vs. 2.8 meses) como en supervivencia global (HR 0.83, mediana 12.6 vs. 10.3 meses). De igual modo, ramucirumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor vascular endotelial tipo 2, (VEGFR-2), ha sido también aprobado ya que al ser combinado con docetaxel demostró un pequeño pero significativo beneficio en supervivencia libre de progresión (HR 0.76, mediana 4.5 vs. 3.0 meses) y supervivencia global (HR 0.86, mediana 10.5 vs. 9.1 meses).

Nivolumab, un anticuerpo dirigido contra PD-1, ha sido el primer inmunoterápico aprobado para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado con histología escamosa y no escamosa que progresan a una primera línea de quimioterapia línea.

En este informe se va a analizar la indicación aprobada de **pembrolizumab, KEYTRUDA®**, para el tratamiento de pacientes con CPNM cuyos tumores expresan PD-L1 y han recibido al menos un régimen de quimioterapia de primera línea. En aquellos pacientes cuyos tumores presentan mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK deben haber recibido además un inhibidor tirosinaquinasa específico, antes de ser tratados con pembrolizumab.

2. TÍTULO: PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

3. FECHA DE EVALUACIÓN: 20 de octubre de 2016

4. CONTENIDO: Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo.

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

Pembrolizumab

4.1.2. Nombre comercial

KEYTRUDA®

4.1.3. Estructura química

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4/isotopo Kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc frente a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), con un peso molecular de aproximadamente 149 KDa y producida en células de ovario de hámster chino mediante la tecnología del ADN recombinante.

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen 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 (indicación extraída de la opinión positiva del CHMP de la EMA, pendiente de la decisión final de la comisión).

4.1.5. Laboratorio

MSD (Merck Sharp and Dohme)

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Anatomical main group L -Agente neoplásico e inmunomodulador
Therapeutic subgroup. L01-Citostaticos

Pharmacological subgroup:L01X-otros citostáticos

Chemical Group: L01XC- Anticuerpo monoclonal

Chemical Substance: L01XC18-Pembrolizumab

4.1.7. Vía de administración

Mediante perfusión intravenosa durante 30 min cada 3 semanas

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Pembrolizumab se administrará en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico experimentado

4.1.9. Presentaciones y precios.

Pembrolizumab está disponible en viales de 50mg como polvo liofilizado para solución para infusión. Después de la reconstitución la solución contiene 25mg de Pembrolizumab por cada ml.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Pembrolizumab es un anticuerpo, que se une al receptor de la 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 se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. 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.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

Pembrolizumab ha sido aprobado en melanoma y en cáncer de pulmón avanzado por diferentes agencias reguladoras.

Melanoma:

FDA: Pembrolizumab fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) el 4 de Septiembre de 2014 para la indicación de melanoma metastático o irresecable para pacientes que hayan progresado a ipilimumab y, si son portadores de la mutación BRAFV600, además deben haber recibido anteriormente un inhibidor de BRAF.

EMA: Pembrolizumab recibió la aprobación de la EMA (European Medicines Agency) el día 17 de Julio de 2015 para el tratamiento del melanoma avanzado (metastático o irresecable) en adultos.

CPNM:

FDA: La FDA amplió la indicación de pembrolizumab el 2 de Octubre de 2015 para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastático, cuyos tumores expresen el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) determinado por el

test aprobado por la FDA (pharmDx PD-L1 IHC 22C3) con una proporción de marcador tumoral superior o igual al 50% de las células tumorales tras progresión de la enfermedad a quimioterapia basada en platino y, si procede, terapia dirigida a mutaciones ALK o EGFR.

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm465650.htm>

EMA: Con fecha 23 de Junio de 2016 la EMA emitió una opinión favorable acerca de la extensión de la indicación para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen 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.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

La dosis recomendada de pembrolizumab es de 2mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes recibirán tratamiento con pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad confirmada o toxicidad inaceptable.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata del 100%.

4.2.4.2. Distribución

El volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño (~ 8.1 l (7.4 L; CV: 22%). Pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.

4.2.4.3. Metabolismo

Pembrolizumab se metaboliza por vías inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación.

4.2.4.4. Eliminación

Pembrolizumab se elimina por catabolización. El aclaramiento sistémico de pembrolizumab es de ~0,2l/día (CV:41%) y la semivida terminal (t1/2) es de ~26 días (CV: 43%).

No se han objetivado diferencias de exposición clínicamente relevantes entre las distintas poblaciones de pacientes con cáncer de pulmón como las determinadas por la edad, género, raza, insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve. Puede haber una relación entre un aclaramiento reducido y una insuficiencia hepática moderada o severa. También puede haber una posible relación entre la carga tumoral y el aclaramiento.

El análisis de inmunogenicidad con 2632 pacientes (1535 de melanoma y 1087 de cáncer de pulmón), ha identificado 29 sujetos, 16 de ellos con cáncer de pulmón de los 653 evaluables, que presentaron anticuerpos contra pembrolizumab (2,5%). Sin embargo, no se han observado diferencias en farmacocinética entre las poblaciones sin o con desarrollo de anticuerpos específicos contra pembrolizumab.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

La evaluación del perfil beneficio/riesgo de pembrolizumab en el tratamiento de segunda línea de CPNM localmente avanzado o metastásico se ha basado en los resultados de eficacia del ensayo pivotal fase II/III KEYNOTE-010 que compara dos dosis de pembrolizumab (2mg/kg y 10 mg/kg cada 3 semanas) frente a docetaxel. También se presentan los resultados de las cohortes C y F del estudio fase I, KEYNOTE-001, en pacientes previamente tratados de CPNM como soporte para esta indicación. Ambos estudios incluyeron a más de 1.500 pacientes, de los que aproximadamente 1.200 recibieron pembrolizumab.

Como consecuencia de los resultados evidenciados en el KEYNOTE-001, el desarrollo clínico de pembrolizumab en esta indicación de tratamiento del CPNM se ha orientado al estudio de la eficacia y seguridad y también a la identificación y evaluación de los distintos perfiles de pacientes que pueden determinar o predecir una diferencia en la respuesta al tratamiento. De hecho, el ensayo fase I, de búsqueda de dosis, KEYNOTE-001, se amplió para incluir la evaluación de los resultados en función de los niveles de PD-L1 y la viabilidad de esta proteína como biomarcador para predecir respuesta y orientar la elección del tratamiento.

Una vez demostrada y validada la relación entre los niveles de PD-L1 y la respuesta al tratamiento en el KEYNOTE-001, el estudio fase II-III KEYNOTE-010 tuvo como objetivo evaluar si el paciente que expresaba PD-L1 se beneficiaba del tratamiento con pembrolizumab en comparación con el estándar de tratamiento, docetaxel.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001) (Garon et al, 2015):

El KEYNOTE-001 es un estudio fase I, multicéntrico, abierto en pacientes con melanoma metastásico o localmente avanzado, cáncer de pulmón no microcítico y tumores sólidos avanzados.

El ensayo fue inicialmente diseñado como un estudio estándar de escalada de dosis, llamada fase A, a partir de la cual se fueron generando diferentes estudios fase II. El estudio se expandió para evaluar la eficacia en melanoma en la parte B (denominada parte B1) y fue evolucionando hasta tener 4 cohortes diferentes en melanoma y otras 2 cohortes para evaluar la actividad de pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico. (cohortes C y F).

En este estudio fase I se incluyeron más de 1000 pacientes de los cuales 550 correspondían a pacientes con CPNM repartidos entre las cohortes C y F. En abril de 2015, Garon et al publicaron los resultados de eficacia y seguridad de 495 pacientes incluidos en diferentes cohortes.

Los pacientes recibieron pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas, 10 mg/kg cada 3 semanas, o 10 mg/kg cada 2 semanas en 30 minutos de infusión intravenosa hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad, decisión del investigador o retirada del consentimiento del paciente.

El objetivo principal de este estudio fue la TRO (Tasa de Respuesta Objetiva) por RECIST 1.1 valorada por un comité central independiente.

Los objetivos secundarios fueron la TRO basada en criterios de respuesta inmune (irRC) evaluados por el investigador, la tasa de control de la enfermedad, la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en

RECIST 1.1 e irRC, la supervivencia global (SG) , la seguridad y el perfil de efectos adversos.

Tras la inclusión de los primeros 51 pacientes, se observó una relación inicial entre la expresión de PD-L1 y la eficacia de pembrolizumab. Por ello, se hizo una modificación al protocolo para incluir como objetivo coprimario la evaluación de la eficacia en los pacientes que tenían una alta expresión de PD-L1 y se evaluó de forma prospectiva el valor predictivo del biomarcador en un grupo de pacientes llamado grupo de validación. El PD-L1 se evaluó con un análisis inmunohistoquímico para uso en ensayos clínicos (CTA) desarrollado por Dako que usaba el anticuerpo 22C3. La positividad para PD-L1 se definió como la tinción de membrana de al menos el 1% de las células tumorales. Se observó que un 60.8% de los 824 pacientes seleccionados tenían expresión de PD-L1 $\geq 1\%$, un 23.2% tenían un nivel de expresión $\geq 50\%$ y un 37.6% con una puntuación de 1% a 49%.

El grupo de entrenamiento (182 pacientes) se utilizó para elaborar una curva ROC (receiver-operating-characteristic) para la selección del punto de corte óptimo. Tras la selección del mismo (proporción de células tumorales que expresaban PD-L1 $\geq 50\%$), se validó la capacidad predictiva del biomarcador de forma prospectiva en el grupo de validación (313 pacientes). Las muestras habían sido seccionadas como máximo 6 meses antes de la tinción porque se vió que podía existir un deterioro del antígeno de PD-L1 si las muestras habían sido seccionadas más allá de 6 meses antes de la tinción. Se hizo el análisis primario de actividad antitumoral en los pacientes cuyo tumor expresaba PD-L1 a un nivel superior al punto de corte. No se conocieron los resultados del análisis de la expresión de PD-L1 hasta que todos los pacientes habían sido seguidos al menos durante 5 meses.

En el momento del análisis de los datos (29 de agosto de 2014) la mediana de duración de seguimiento fue de 10.9 meses (rango ,5.2-27.5).

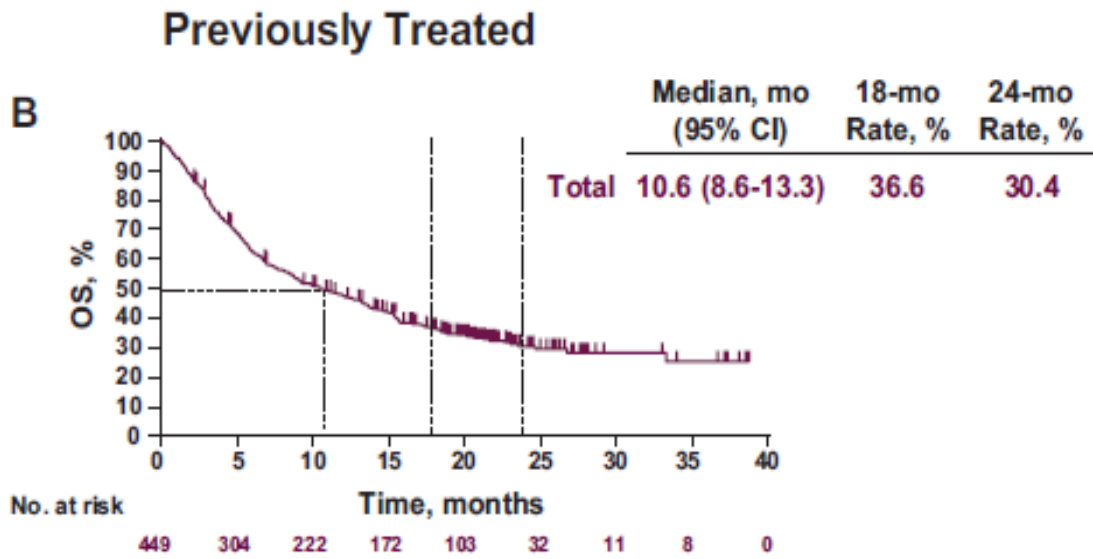
La TRO para todos los pacientes fue de 19.4%, 18.0% para los previamente tratados y 24.8% para los que no habían recibido tratamiento previo. Después de analizar en conjunto los datos de los dos grupos de entrenamiento y validación se midió la tasa de respuesta, SLP y SG en los diferentes subgrupos de expresión de PD-L1: $\geq 50\%$, entre 1-49% y $<1\%$ y se observó que una mayor expresión de PD-L1 se correlacionaba con una mayor respuesta a pembrolizumab (TRO 45.2%, 16.5%, y 10.7% respectivamente para los niveles de expresión $\geq 50\%$, 1-49%, y $<1\%$).

La mediana de SLP fue de 6.4 meses (4.2-NR), 4.1 meses (2.3-4.4) y 4.0 meses (2.1-6.2) respectivamente para los niveles de expresión $\geq 50\%$, 1-49%, y $<1\%$. La mediana de SG no se alcanzó en el nivel de expresión $\geq 50\%$, fue de 10.6 meses (7.3-NR) en el nivel de 1-49% y de 10.4 (5.8-NR) meses en el de $<1\%$.

En el congreso de ASCO 2016, se ha presentado una actualización de resultados con mayor seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio KEYNOTE-001. (Hui et al, ASCO 2016).

Se observaron en los pacientes previamente tratados, unas tasas de supervivencia global a 18 y 24 meses del 36.6 y 30.4% respectivamente, lo que confirma la estabilización de las curvas característica del tratamiento con inmunoterapia.

Figura 1. Supervivencia Global (Estudio KEYNOTE-001)



A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010, P010) (Herbst et al, 2015)

El estudio P010 es un ensayo aleatorizado comparando dos dosis de pembrolizumab (2 mg/kg y 10 mg/kg, cada 3 semanas) frente a docetaxel como tratamiento de segunda línea en pacientes con CPNM con enfermedad localmente avanzada o metastásica que han progresado al menos a dos ciclos de un doblete de platino y cuyos tumores tienen una expresión inmunohistoquímica de PD-L1.

En la Tabla 1 se definen todas las características de diseño del estudio KEYNOTE-010.

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: Referencia.
Resumen del ensayo: A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-010, P010).
Tipo de ensayo clínico Ensayo fase II/III, abierto, multicéntrico, mundial, aleatorizado y de diseño adaptativo de dos pautas de administración de

pembrolizumab por vía intravenosa (IV) frente a docetaxel en sujetos con CPNM localmente avanzado o metastático que expresen PD-L1 y que han presentado progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico basado en platino.

Nº de pacientes:

De los 2222 pacientes que tenían muestras disponibles para valoración de la expresión de PD-L1, 1475 (66%) tenían expresión de PD-L1 en al menos el 1% de las células tumorales, incluyendo 633 (28%) pacientes con expresión en al menos el 50% de las células tumorales. 1034 pacientes (70%) cumplían los criterios de inclusión y fueron aleatorizados en el estudio:

- 345 pacientes se asignaron a recibir 2 mg/Kg IV cada 3 semanas, de los cuales 339 recibieron tratamiento.
- 346 pacientes se asignaron a recibir 10 mg/Kg IV cada 3 semanas, de los cuales 343 recibieron tratamiento.
- 343 pacientes se asignaron a recibir docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas, de los cuales 309 recibieron tratamiento.

Los pacientes fueron estratificados por estado general (ECOG performance status 0 vs 1) y región (asiáticos vs no asiáticos). Una tercera variable de estratificación, el grado de extensión de PD-L1, (proporción del tumor con score $\geq 50\%$ vs 1-49%), fue incluida después de tener 441 pacientes y haber establecido los puntos de corte del análisis inmunohistoquímico de PD-L1.

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.

Pembrolizumab (2 mg/Kg ó 10 mg/Kg) administrado cada 3 semanas en una infusión de 30 minutos. Docetaxel 75 mg/m² fue administrado IV durante 1 hora cada 3 semanas. La premedicación incluía corticosteroides orales o inyectables administrados según práctica estándar.

Duración del tratamiento

Se determinó que el tratamiento con pembrolizumab o docetaxel continuaría hasta los dos años o menos en caso de progresión de la enfermedad documentada, acontecimiento adverso inaceptable o decisión del investigador o del paciente. Los pacientes que progresaron de acuerdo a los criterios de respuesta inmune valorados por el investigador podían continuar con el tratamiento hasta que se realizara un TC de confirmación 4-6 semanas más tarde. Por protocolo, a los pacientes que progresaban en el brazo de docetaxel no se les permitía el cruce a los brazos de pembrolizumab.

- Objetivos:

- objetivo principal

Supervivencia Global (SG) y Supervivencia libre de progresión (SLP) por criterios RECIST 1.1 valoradas por un radiólogo independiente tanto en la población total del estudio (PD-L1 $\geq 50\%$) como en los pacientes con expresión $\geq 50\%$.

- objetivos secundarios

Evaluar la tasa de respuesta objetiva (TRO) y duración de la respuesta objetiva (DRO) tanto en la población total del estudio (PD-L1 $\geq 50\%$) como en los pacientes con expresión $\geq 50\%$.

Evaluar la seguridad y tolerabilidad de pembrolizumab tanto en la población total del estudio (PD-L1 $\geq 50\%$) como en los pacientes con expresión $\geq 50\%$.

- objetivos terciarios

Evaluar la SLP, la TRO y la DRO por criterios de respuesta inmune (irRC) valoradas por el investigador en el total de la población positiva del estudio (TPS $\geq 1\%$) y en $\geq 50\%$.

Evaluar la influencia de la antigüedad de la muestra tumoral (de archivo o nueva) para el análisis de PD-L1 en los objetivos primarios de SG y SLP.

Evaluar los cambios volumétricos del tumor y explorar la correlación de los cambios volumétricos del tumor con la SG en el grupo TPS $\geq 50\%$.

Evaluar los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud desde la situación basal, y caracterizar utilidades y utilización de recursos de la salud en el grupo de $\geq 50\%$ y en la población total del estudio (PD-L1 $\geq 1\%$).

- Variables:

- variable principal

Variable principal: SG y SLP por criterios RECIST 1.1 valorada por un comité independiente tanto en la población total del estudio (PDL-1 $\geq 1\%$) como en los fuertemente positivos (PDL-1 $\geq 50\%$).

- variables secundarias

La valoración de las respuestas tumorales se realizó cada 9 semanas.

- variables terciarias

Se realizó un análisis de subgrupos pre-especificado por edad, género, ECOG, status EGFR y antigüedad de la muestra tumoral. Se realizó además un análisis de subgrupos post-hoc exploratorio por histología.

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Los principales criterios de inclusión fueron:

Edad mínima de 18 años, progresión confirmada por RECIST, tratamiento con al menos dos ciclos con un doblete basado en platino por enfermedad en estadio IIIB/IV y si eran EGFR o ALK positivos tratamiento con un TKI específico, ECOG 0-1, haber facilitado tejido para efectuar un análisis del biomarcador PD-L1, tumor positivo para PD-L1 ($\geq 1\%$).

Los principales criterios de exclusión fueron:

Tratamiento previo con un anti PD-1/PD-L1 o con docetaxel, metástasis activas del SNC, enfermedad autoinmune que requiriera corticoides e historia de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial.

- Análisis estadístico

Debido a que la dosis más baja eficaz y la importancia de la SLP como variable vs la SG eran desconocidas y la importancia de la tinción de PD-L1 se estaba validando cuando se diseñó el estudio, se valoraron cuatro objetivos primarios en las dos dosis.

Se planificaron dos análisis intermedios durante el estudio. El primer análisis (AI 1) se realizó en noviembre de 2014 después de que 120 pacientes del brazo de PD-L1 fuertemente positivo completaran un mínimo de seguimiento de 3 meses. El objetivo primario de este análisis fue parar el estudio por futilidad o interrumpir uno de los brazos de pembrolizumab si era menos eficaz que el otro basado en la TRG en el subgrupo de pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$. Sin embargo después del primer análisis, el estudio continuó sin modificaciones. El segundo análisis, tuvo lugar en julio de 2015 y se planificó después de que hubieran ocurrido 175 eventos en el subgrupo de pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$. El Comité independiente después del segundo análisis revisó los datos y recomendó continuar con el estudio hasta el análisis final.

El estudio se diseñó para mostrar una diferencia en la SG en los pacientes con alta expresión de PD-L1. Se asumió que el 50% del total de la muestra tendría una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$, por lo que se estimó que un beneficio en este subgrupo daría potencia suficiente para mostrar un beneficio en los cuatro objetivos principales.

El análisis final (30 de septiembre de 2015) se planificó para completarse después de 200 muertes entre los 3 brazos de tratamiento en el grupo de PD-L1 $\geq 50\%$.

Asumiendo que la SG sigue una distribución exponencial con una mediana de SG de 9 meses esperada en el brazo control (basándose en los datos históricos de docetaxel y en un posible factor pronóstico positivo por los altos niveles de expresión de PD-L1), para una HR de 0.6 entre pembrolizumab y docetaxel, con un periodo de reclutamiento de 16 meses, un periodo mínimo de seguimiento de 8 meses después de la finalización del reclutamiento para observar el número de eventos requerido y una tasa de pérdida del 2% en 12 meses, se estimó que se necesitaría incluir a unos 460 pacientes con PD-L1 fuertemente positivo (PD-L1 $\geq 50\%$), para tener al menos una potencia del 81 % para detectar una HR de 0.55 para SG, con un alfa de una cola de 0.825% usando el método de Hochberg. Para el análisis de SLP se utilizó el umbral de $p < 0.001$ de significación.

El estudio fue abierto, con simple ciego para la evaluación de respuestas (radiólogo independiente) y con doble ciego (paciente, investigador y sponsor) en relación a la expresión de PD-L1 de los pacientes aleatorizados.

El análisis primario de la eficacia se basó en la población por intención de tratamiento para la población global del estudio (PD-L1 $\geq 1\%$) y para la población PD-L1 $\geq 50\%$. Se realizó un análisis complementario de soporte en la población FAS (Full Analysis Set) que excluyó a aquellos pacientes que no cumplieron los criterios de selección o que salieron del estudio antes de haber recibido cualquier dosis del tratamiento al que habían sido asignados.

Para la estimación de las curvas de SG y SLP y de las tasas de SG a un año se utilizó el método de Kaplan-Meier. Las diferencias de SG y SLP se valoraron por el log-rank estratificado.

Se definió además un análisis exploratorio de los dos brazos juntos de pembrolizumab vs el brazo de docetaxel para analizar SG y SLP tanto en toda la población del estudio como en los fuertemente expresores.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

Los resultados del estudio KEYNOTE-010 demuestran por primera vez de forma prospectiva y con la evaluación de un comité independiente central la utilidad de PD-L1 como biomarcador; todos los pacientes (con expresión tumoral de PD-L1 del $\geq 1\%$) en tratamiento con pembrolizumab 2 mg/kg y 10 mg/kg cada 3 semanas presentan un beneficio en supervivencia global. Estos resultados contrastan con los resultados de los estudios de poblaciones no seleccionadas.

La inclusión de todas las histologías y sólo tumores positivos para PD-L1 (TPS $\geq 1\%$) se basó en los resultados del estudio KEYNOTE- 001 que validó el valor predictivo de la expresión de PD-L1 independientemente de la histología.

En general, no existen desbalances significativos en las características basales entre los brazos de tratamiento. Además de incluirse pacientes adultos, de todas las histologías, con una proporción mayor de fumadores y exfumadores y con metástasis cerebrales estables, se incluyó a un 27% de pacientes que habían recibido 2 o más líneas de tratamiento para enfermedad avanzada, por lo que la población incluida es representativa de la población real en España con CPNM avanzado previamente tratado.

El estudio utilizó los sistemas interactivos de aleatorización de pacientes IVRS/IXRS para realizar una aleatorización centralizada, y los pacientes fueran asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de pembrolizumab o a docetaxel en proporción 1:1:1.

Aunque el estudio fue realizado como un estudio abierto, es importante resaltar que para asegurar la integridad de los datos, los equipos de análisis y de reporte se mantuvieron ciegos a las asignaciones de tratamiento. Además, un equipo independiente de radiólogos, realizó una revisión centralizada de las imágenes sin conocer la asignación de tratamiento. Teniendo en cuenta que el ensayo es abierto, es aún más importante que la variable principal sea medida por un comité independiente. Se cumplen las recomendaciones de la EMA en las que se aconseja la evaluación independiente de las variables relacionadas con la respuesta.

El análisis de las variables de eficacia se realizó por intención de tratar, incluyendo todos los pacientes asignados a cada uno de los grupos de aleatoria. El análisis de seguridad se realizó aplicando un concepto un poco más restrictivo, que incluía todos aquellos pacientes que habían recibido al menos una dosis del medicamento correcto según aleatorización.

Los pacientes fueron estratificados por los principales factores pronósticos antes de la aleatorización: grado de expresión tumoral de PD-L1 (positividad intensa, PD-L1 $\geq 50\%$ frente a positividad débil, 1-49%), Escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 frente a 1) y región (Asia oriental frente al resto).

En ambos grupos de pembrolizumab mejoró la supervivencia libre de progresión en pacientes con expresión tumoral de PD-L1 del 50% o mayor, y aunque no se alcanzó el criterio estadístico pre-especificado como significativo, la supervivencia libre de progresión fue mayor con pembrolizumab que con docetaxel en el total de la población. Las respuestas a pembrolizumab fueron duraderas independientemente de la expresión de PD-L1.

Pembrolizumab proporciona beneficio tanto en pacientes con histología escamosa como en no escamosa (aunque la

diferencia para la histología escamosa no fue estadísticamente significativa, en parte probablemente debido al pequeño tamaño de la población del subgrupo.

Pembrolizumab está asociado con menos acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento que docetaxel a pesar de la mayor exposición de los pacientes a pembrolizumab.

En los brazos de pembrolizumab aparecieron acontecimientos adversos inmuno-relacionados, incluyendo la neumonitis con tasas manejables, aunque tres (<1%) de los 682 pacientes tratados con pembrolizumab fallecieron debido a una neumonitis.

Un mayor número de pacientes discontinuaron el tratamiento en el brazo de docetaxel por razones distintas de la progresión de la enfermedad, principalmente por retirada del consentimiento y por decisión del médico. En el contexto de un estudio abierto es probable que esto ocurra debido a que el médico sabe el tratamiento asignado.

La incidencia de mutaciones EGFR o translocaciones ALK fue menos de la esperada en la población general con cáncer de pulmón no microcítico. Los pacientes con mutaciones sensibilizantes de EGFR o translocaciones de ALK fueron elegibles si habían progresado a un tratamiento específico para sus alteraciones y un doblete de quimioterapia basado en platino. Aunque esta inclusión podría introducir heterogeneidad en la población de pacientes, se considera aceptable porque mejora la validez externa del estudio.

Debido a que el estudio excluyó los pacientes que no expresaban PD-L1, no se pudo hacer un análisis estadístico significativo de la interacción entre la expresión de PD-L1 y el resultado de la asignación al tratamiento.

En la tabla 2 se reproducen las principales características de los pacientes incluidos en el ensayo.

	All patients			Patients with tumour proportion score $\geq 50\%$		
	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=344)	Pembrolizumab 10 mg/kg (n=346)	Docetaxel (n=343)	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=139)	Pembrolizumab 10 mg/kg (n=151)	Docetaxel (n=152)
Age (years)	63.0 (56.0-69.0)	63.0 (56.0-69.0)	62.0 (56.0-69.0)	62.0 (56.0-69.0)	64.0 (58.0-70.0)	60.0 (54.0-69.5)
Men	212 (62%)	213 (62%)	209 (61%)	81 (58%)	89 (59%)	93 (61%)
Race						
White	246 (72%)	250 (72%)	251 (73%)	102 (73%)	111 (74%)	117 (77%)
Asian	73 (21%)	72 (21%)	72 (21%)	27 (19%)	28 (19%)	29 (19%)
Black or African American	13 (4%)	8 (2%)	7 (2%)	5 (4%)	5 (3%)	1 (1%)
Other	5 (1%)	5 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
Unknown	7 (2%)	11 (3%)	11 (3%)	3 (2%)	7 (5%)	4 (3%)
Region						
East Asia	64 (19%)	64 (18%)	62 (18%)	21 (15%)	25 (17%)	26 (17%)
Not east Asia	280 (81%)	282 (82%)	281 (82%)	118 (85%)	126 (83%)	126 (83%)
ECOG performance status*						
0	112 (33%)	120 (35%)	116 (34%)	47 (34%)	47 (31%)	49 (32%)
1	229 (67%)	225 (65%)	224 (65%)	91 (65%)	104 (69%)	102 (67%)
2	3 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
3	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Unknown	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Histology						
Squamous	76 (22%)	80 (23%)	66 (19%)	29 (21%)	41 (27%)	26 (17%)
Non-squamous	240 (70%)	244 (71%)	240 (70%)	95 (68%)	98 (65%)	111 (73%)
Other	9 (3%)	6 (2%)	10 (3%)	4 (3%)	5 (3%)	5 (3%)
Unknown	19 (6%)	16 (5%)	27 (8%)	11 (8%)	7 (5%)	10 (7%)
PD-L1 TPS						
$\geq 50\%$	139 (40%)	151 (44%)	152 (44%)	139 (100%)	151 (100%)	152 (100%)
1-49%	205 (60%)	195 (56%)	191 (56%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Smoking status						
Former or current	279 (81%)	285 (82%)	269 (78%)	112 (81%)	122 (81%)	113 (74%)
Never	63 (18%)	60 (17%)	67 (20%)	26 (19%)	29 (19%)	34 (22%)
Unknown	2 (1%)	1 (<1%)	7 (2%)	1 (1%)	0 (0%)	5 (3%)
Stable brain metastases	56 (16%)	48 (14%)	48 (14%)	32 (23%)	23 (15%)	23 (15%)
EGFR status						
Wild-type	293 (85%)	288 (83%)	294 (86%)	119 (86%)	127 (84%)	131 (86%)
Mutant	28 (8%)	32 (9%)	26 (8%)	8 (6%)	13 (9%)	12 (8%)
Unknown	23 (7%)	26 (8%)	23 (7%)	12 (9%)	11 (7%)	9 (6%)
ALK translocation						
No	307 (89%)	305 (88%)	310 (90%)	120 (86%)	131 (87%)	137 (90%)
Yes	2 (1%)	4 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (1%)
Unknown	35 (10%)	37 (11%)	31 (9%)	17 (12%)	18 (12%)	14 (9%)
Previous systemic therapies						
Adjuvant	6 (2%)	7 (2%)	3 (1%)	2 (1%)	4 (3%)	3 (2%)
Neo-adjuvant	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)

(Table 1 continues on next page)

	All patients			Patients with tumour proportion score $\geq 50\%$		
	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=344)	Pembrolizumab 10 mg/kg (n=346)	Docetaxel (n=343)	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=139)	Pembrolizumab 10 mg/kg (n=151)	Docetaxel (n=152)
(Continued from previous page)						
Number of lines for advanced disease						
1	243 (71%)	235 (68%)	235 (69%)	97 (70%)	104 (69%)	109 (72%)
2	66 (19%)	69 (20%)	75 (22%)	30 (22%)	26 (17%)	25 (16%)
≥ 3	27 (8%)	34 (10%)	29 (8%)	10 (7%)	16 (11%)	15 (10%)
Unknown	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Previous systemic treatment for advanced disease						
Chemotherapy†	335 (97%)	337 (97%)	339 (99%)	137 (99%)	146 (97%)	149 (98%)
Immunotherapy	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
EGFR tyrosine kinase inhibitor	40 (12%)	56 (16%)	47 (14%)	14 (10%)	20 (13%)	21 (14%)
ALK inhibitor	3 (1%)	5 (1%)	2 (1%)	3 (2%)	3 (2%)	1 (1%)

Data are median (IQR) or n (%). ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. TPS=tumour proportion score. * For five of the six patients who had an ECOG performance status ≥ 2 during screening, the score improved to 1 by the time the patients were randomly allocated to treatment. †Patients whose disease progressed within 1 year of completing platinum-based adjuvant therapy were also eligible.

Table 1: Baseline characteristics

En las Tablas 3 y 4 se definen los resultados de eficacia del estudio KEYNOTE-010 para la población global del estudio (PD-L1 TPS $\geq 1\%$) y para la población con TPS $\geq 50\%$

Tabla 3. Resultados de eficacia del estudio: Referencia: Intención de tratar PD-L1 TPS $\geq 1\%$ (población global)				
Variable	Fármaco/Régimen en investigación	Fármaco/Régimen control	p	HR
Variable principal Objetivos Co-primarios	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W	Docetaxel	0.00076	0.71 (0.58,0.88) IC95%=
Mediana de SG en meses (95% IC)	10.4 (9.4,11.9)	8.5 (7.5,9.8)		
	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W		<0.00001	0.61 (0.49,0.75)
	12.7 (10.0,17.3)			
Mediana SLP meses (95% IC)	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W	Docetaxel	0.06758	0.88 (0.73,1.04)
	3.9 (3.1,4.1)	4.0 (3.1,4.2)		
	Pembrolizumab			

	10mg/kg Q3W 4.0 (2.6,4.3)		0.00462	0.79 (0.66,0.94)
<i>Variables secundarias</i>				IC95%=
Tasa de respuesta objetiva (IRC-RECIST 1.1) (95% CI)	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W 18.0 (14.1,22.5)	Docetaxel 9.3 (6.5,12.9)		
Diferencia % vs Docetaxel (95% CI)	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W 18.5 (14.5,23.0)			
	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W 8.7 (3.6,13.9)		0.00045	
	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W 9.1 (4.1,14.3)		0.00024	
Duración de la respuesta (IRC-RECIST 1.1) Pacientes con respuesta (n)	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W 62	Docetaxel		
	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W 64	32		
Mediana en días (rango)	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W No alcanzada (20+-610+)	Docetaxel 189 (43+-268+)		
	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W No alcanzada (64+-542+)			
	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W			

Tiempo medio de respuesta (rango)	65 (38-217)	Docetaxel 65 (41-250)		
	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W			
	64 (44-444)			

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio: Referencia: Intención de tratar: Población TPS ≥50%				
Variable	Fármaco/Régimen en investigación	Fármaco/Régimen control	p	HR
Variable principal SG N. con eventos n (%)	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W 58 (41.7)	Docetaxel 86 (56.6)		IC95%=
Mediana SG meses (95% IC)	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W 60 (39.7)			
	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W 14.9 (10.4,..)	Docetaxel 8.2 (6.4,10.7)	0.00024	0.54 (0.38,0.77)
	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W 17.3 (11.8,..)		0.00002	0.50 (0.36,0.70)
SLP (IRC RECIST 1.1) N con eventos (%)	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W 89 (64.0)	Docetaxel 118 (77.6)		
	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W 97 (64.2)			
Mediana SLP meses	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W		0.00009	0.58 (0.43-0.77)

(95% IC)	5.2 (4.0,6.5) Pembrolizumab 10mg/kg Q3W 5.2 (4.1,8.1)	Docetaxel 4.1 (3.6,4.3)	0.00007	0.59 (0.45,0.78)
<i>Variables secundarias</i> TRO (IRC-RECIST 1.1) (95% IC)	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W 30.2 (22.7,38.6)	Docetaxel 7.9 (4.1-13.4)		IC95%=
Diferencia % frente a Docetaxel	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W 29.1 (22.0,37.1)			
	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W 23.3 (14.8,32.1)		<0.00001	
	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W 22.2 (14.0,30.7)		<0.00001	
Duración respuesta (IRC-RECIST 1.1) Pacientes con respuesta (n)	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W 42	Docetaxel 12		
	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W 44			
Mediana en días (rango)	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W No alcanzado (20+-512+)	Docetaxel 246 (63+- 268+)		
	Pembrolizumab 10mg/kg Q3W No alcanzado (64+-542+)			
Media tiempo de respuesta en días (rango)	Pembrolizumab 2mg/kg Q3W	Docetaxel		

	65 (38-141)	65 (59-247)		
	Pembrolizumab 64 (44-440)			

A continuación se detallan los datos específicos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta

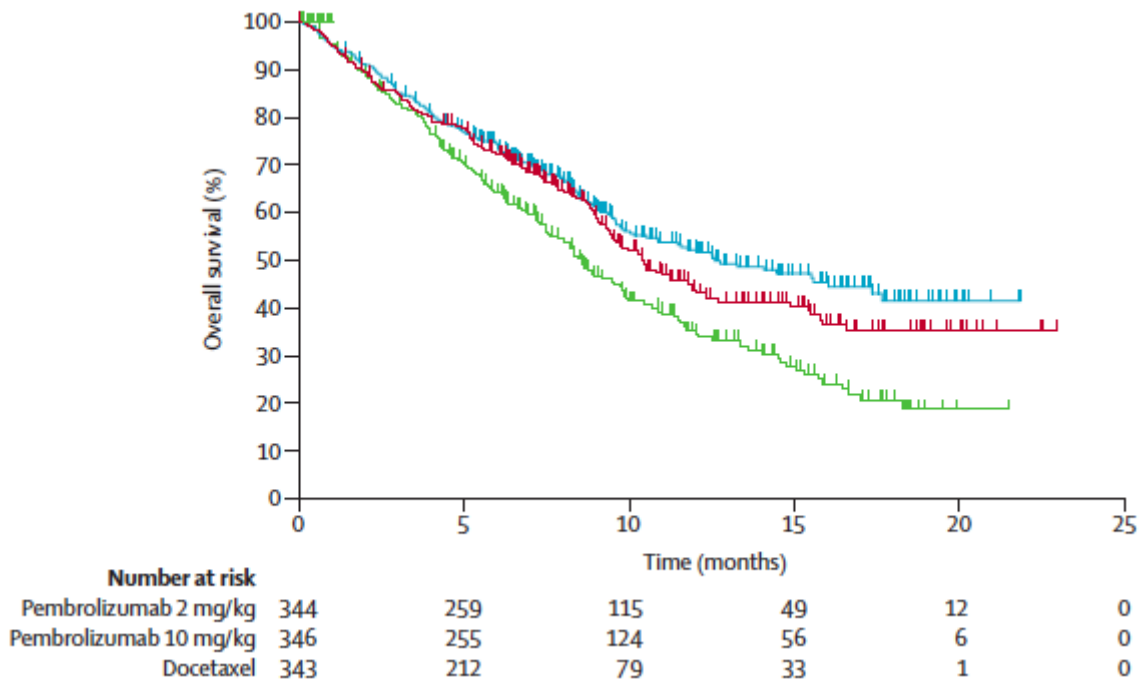
Supervivencia global (SG):

En la **población general del estudio (PD-L1 \geq 1%)**, la SG fue significativamente mayor con pembrolizumab que con docetaxel. Para pembrolizumab 2 mg/kg frente a docetaxel, la HR fue de 0.71 (IC 95% 0.58–0.88; p=0.0008) y para pembrolizumab 10 mg/kg frente a docetaxel la HR fue 0.61 (IC 95% 0.49–0.75; p<0.0001).

Las medianas de SG fueron de 10.4 meses (95% CI 9.4–11.9) para el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg, 12.7 meses (95% CI 10.0–17.3) para el grupo de pembrolizumab 10 mg/kg, y 8.5 meses (95% CI, 7.5–9.8) para el grupo de docetaxel.

La tasa de supervivencia global a un año fue del 43.2% (pembrolizumab 2 mg/kg), 52.3% (pembrolizumab 10 mg/kg) y 34.6% (docetaxel).

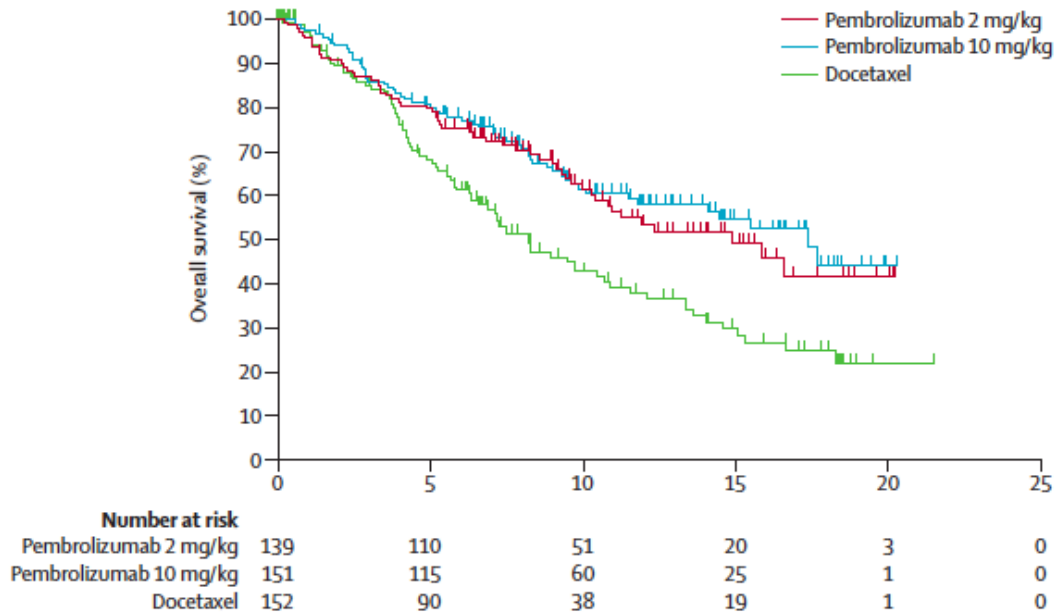
Figura 2. Supervivencia global (SG) para todos los pacientes (PD-L1 \geq 1%).



En la **población con expresión de PD-L1 \geq 50%**, la SG fue significativamente mayor con pembrolizumab que con docetaxel. Para pembrolizumab 2 mg/kg frente

a docetaxel, la HR fue de 0.54 (95% CI 0.38–0.77; p=0.0002) y para pembrolizumab 10 mg/kg frente a docetaxel la HR fue 0.50 (0.36–0.70; p<0.0001). Las medianas de SG fueron de 14.9 meses (95% CI 10.4–no alcanzada) para el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg, 17.3 meses (95% CI 11.8–no alcanzada) para el grupo de pembrolizumab 10 mg/kg, y 8.2 meses (95% CI, 6.4–10.7) para el grupo de docetaxel.

Figura 3. Supervivencia global (SG) para los pacientes con expresión PD-L1 ≥ 50%.



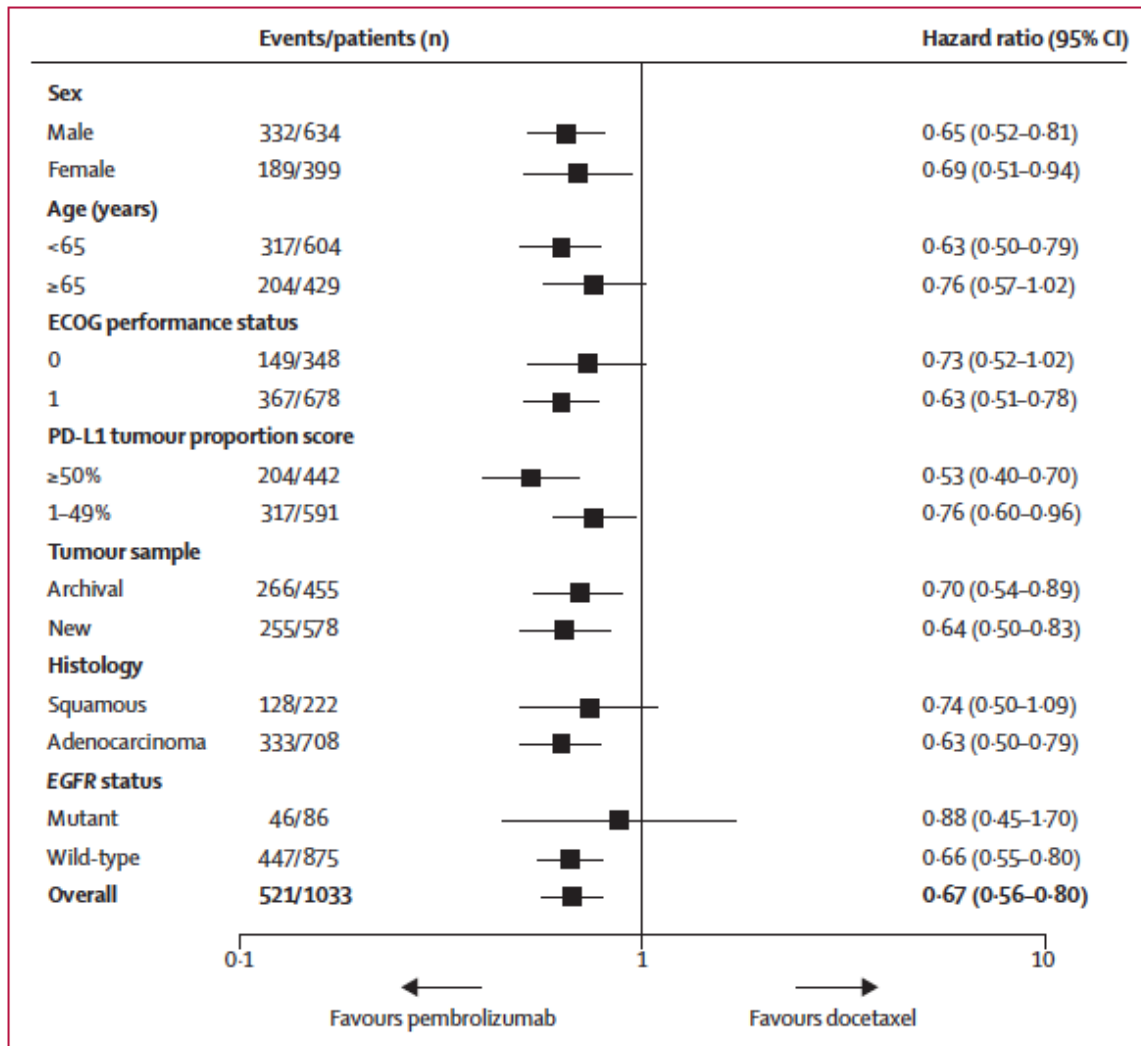
Se realizó un **análisis por subgrupos** para determinar si el beneficio identificado en la población global se mantenía en los distintos grupos de tratamiento: edad (≤ 65 vs. > 65 años), género, raza (blanca, no blanca), ECOG status (0 vs. 1), región geográfica de inclusión (este asiático, resto), etnia (este asiático, resto), régimen de quimioterapia previo (regímenes empleados en más de un 10%), translocación de ALK (translocado vs. no), mutación de EGFR (no mutado vs. mutado), antigüedad de la muestra tumoral (archivo vs. nueva).

El beneficio de pembrolizumab sobre docetaxel se muestra consistente en todos los subgrupos analizados. No obstante, conviene hacer algunas puntualizaciones. Pembrolizumab mostró un beneficio comparado con docetaxel independientemente de si las muestras eran de archivo o recientes. Así mismo se vio un beneficio significativo para los pacientes con histología no escamosa. En los pacientes con histología escamosa, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, los datos también sugieren un beneficio clínico en este grupo. Se observó una mejoría significativa en la SG sobre docetaxel tanto en los pacientes que expresaban como PD-L1 $\geq 50\%$ como en los que tenían una expresión de 1 a 49%. Se vio un beneficio reducido en supervivencia de pembrolizumab frente a docetaxel en pacientes nunca fumadores, portadores de mutaciones de EGFR o

pacientes asiáticos tratados con quimioterapia e inhibidores tirosinaquinasa. Sin embargo, como el número de pacientes era pequeño no se pueden sacar conclusiones definitivas. En el grupo de pacientes tratados con varias líneas de tratamiento, tampoco se observó un beneficio de pembrolizumab, lo cual puede tener que ver con la necesidad de tener un sistema inmunológico eficiente para que la inmunoterapia tenga un efecto positivo.

La SG fue similar entre los dos grupos de pacientes tratados con las dos dosis de pembrolizumab, tanto en los casos con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ (HR para 2 mg/kg vs 10 mg/kg 1.12, 95% CI 0.77–1.62) como la población global (1.17, 0.94–1.45).

Tabla 3. Análisis de subgrupos para la Supervivencia global (SG) en todos los pacientes:

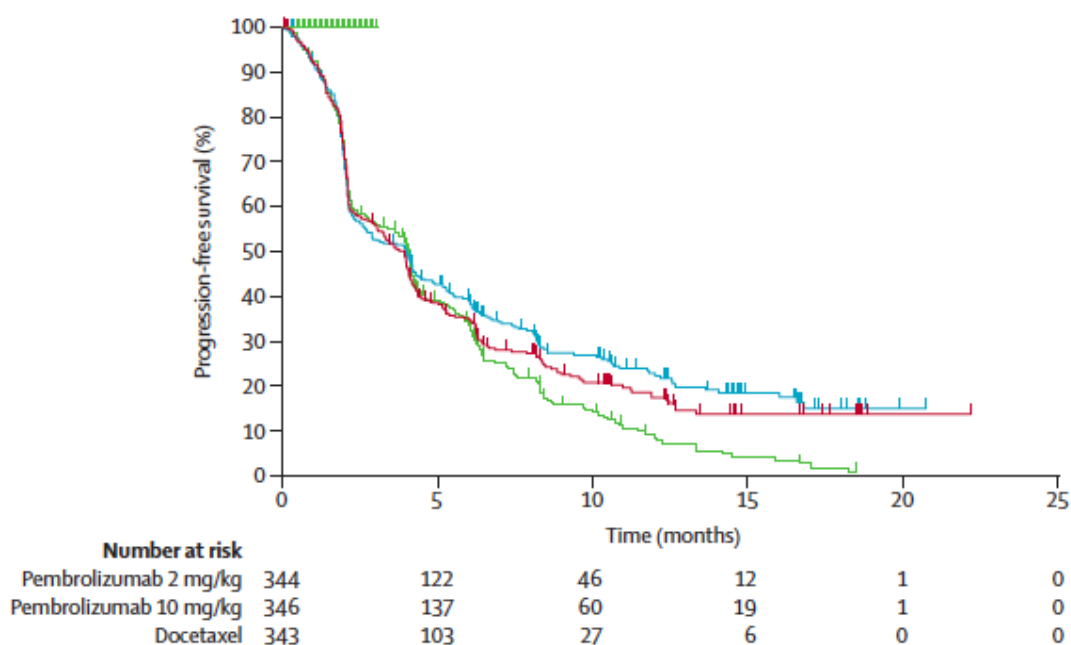


Supervivencia libre de progresión (SLP):

En la **población global del estudio (PD-L1 \geq 1%)**, la SLP no alcanzó la significación estadística ni para el brazo de 2mg/kg frente a docetaxel (HR: 0.88, 95% CI 0.74–1.05; p=0.07), ni para el de 10mg/kg de pembrolizumab (HR: 0.79, 0.66–0.94; p=0.004).

La mediana de SLP fue de 3.9 meses (95% CI 3.1–4.1) con la dosis de pembrolizumab de 2 mg/kg, 4.0 meses (2.7–4.3) en la de pembrolizumab a 10 mg/kg group, y de 4.0 meses (3.1–4.2) en los pacientes tratados con docetaxel.

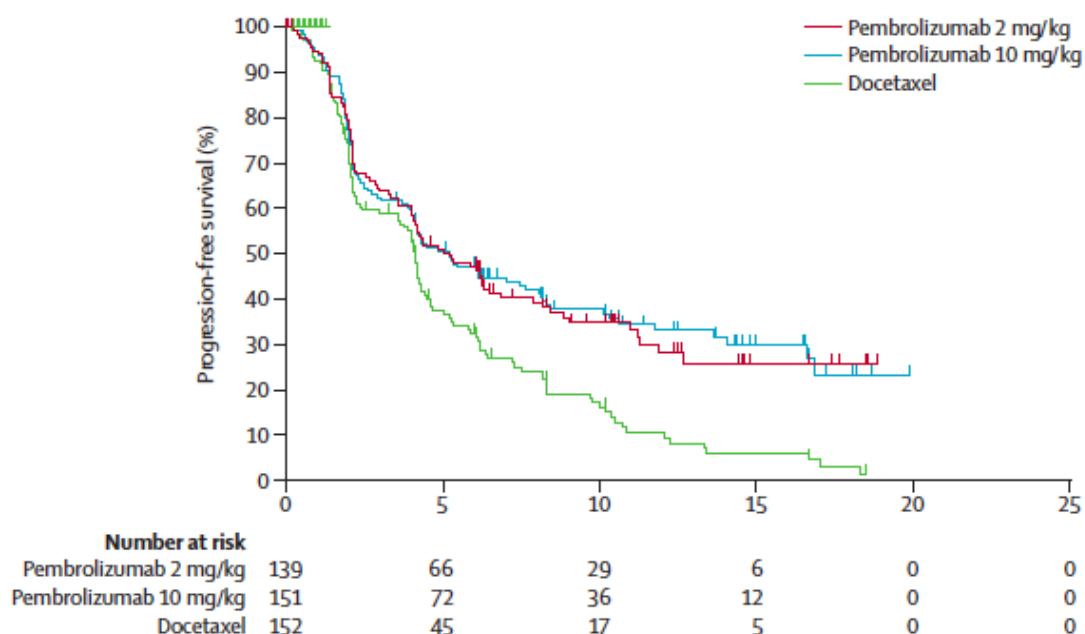
Figura 4. Supervivencia libre de progresión (SLP) para todos los pacientes (PD-L1 \geq 1%).



La **SLP** fue significativamente mayor con pembrolizumab que con docetaxel en los pacientes **con PD-L1 \geq 50%**, para el brazo de pembrolizumab 2mg/kg, HR: 0.59 (CI 95% 0.44–0.78; p=0.0001), para el de 10mg/kg HR: 0.59 (IC 95% 0.45–0.78; p<0.0001).

La mediana de SLP fue de 5.0 meses (95% CI 4.0–6.5) en el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg group, 5.2 meses (4.1–8.1) en el de pembrolizumab 10 mg/kg, y 4.1 meses (3.6–4.3) en el grupo de docetaxel.

Figura 5. Supervivencia libre de progresión (SLP) para todos los pacientes (PD-L1 \geq 50%).



La SLP fue similar entre ambas dosis de pembrolizumab tanto en la población general (HR: 1.09, IC 95% 0.92–1.30) como en los que tenían PD-L1 \geq 50% (HR: 1.01, IC 95% 0.75–1.36). El efecto de la SLP no cambió según la histología.

Tasa de respuesta objetiva (TRO):

En la **población global del estudio**, 62 (18%) de 344 pacientes obtuvieron una TRO con pembrolizumab a 2 mg/Kg, 64 (18.5%) de 346 pacientes con la dosis de 10 mg/Kg y con docetaxel, 32 (9.3%) de 343. Por tanto, las TRO fueron estadísticamente significativa a favor de pembrolizumab ($p=0.0005$ para 2 mg/kg vs docetaxel y $p=0.0002$ para 10 mg/kg vs docetaxel).

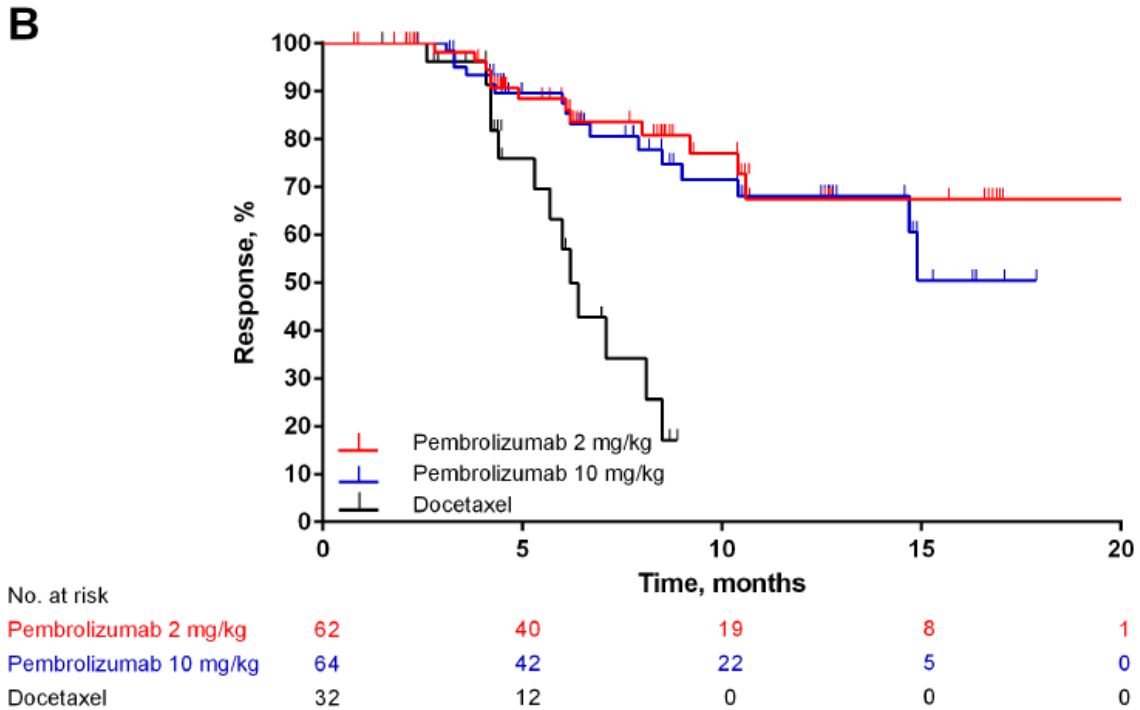
Entre los **pacientes con PD-L1 \geq 50%**, hubo respuestas en 42 (30.2%) de 139 pacientes en el brazo de pembrolizumab de 2 mg/kg, 44 (29.1%) de 151 en el de pembrolizumab de 10 mg/kg, y 12 (7.9%) de 152 en el de docetaxel ($p<0.0001$ para cada brazo de pembrolizumab vs docetaxel).

Todas las respuestas obtenidas fueron respuestas parciales. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 9 semanas en cada grupo de tratamiento. Las respuestas fueron más duraderas en los brazos de pembrolizumab que en el de docetaxel. La mediana de duración de respuesta no se alcanzó en los brazos de pembrolizumab comparado con una mediana de 6 meses en el brazo de docetaxel para todos los pacientes y 8 meses en el de PD-L1 \geq 50%.

En el grupo con expresión débil de PD-L1 no se observaron diferencias en la tasa de respuesta entre pembrolizumab y docetaxel (9.8% y 10.3% 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, frente al 10.5% con el docetaxel). Sin embargo, la duración de la respuesta fue cerca del doble con pembrolizumab en el grupo con expresión débil

(46 y 45 semanas en 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, frente a 26 semanas con docetaxel).

Figura 6: Duración de la respuesta en la población global del estudio



En ESMO-2016 se han presentado datos actualizados con 6 meses más de seguimiento que confirman el beneficio en supervivencia del pembrolizumab, persistiendo la duración de las respuestas sin incremento de los efectos secundarios.

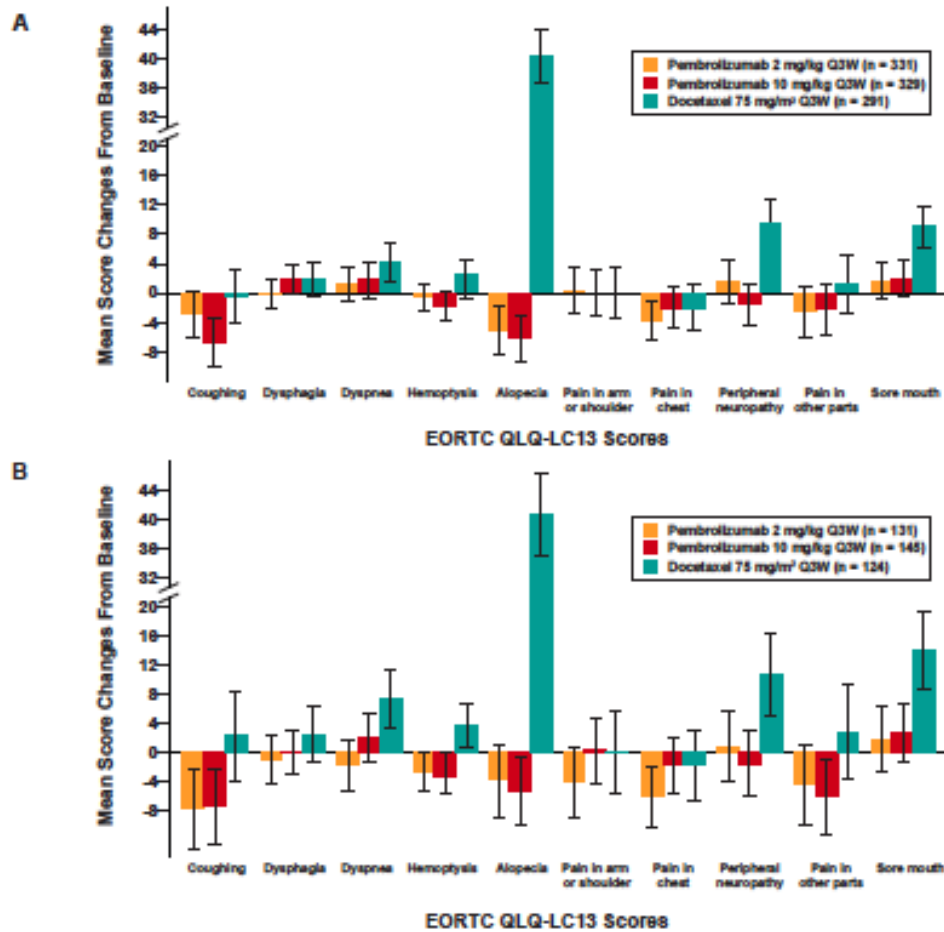
Calidad de vida

El estudio KEYNOTE-10 contempló la valoración de la calidad de vida y el control de síntomas mediante la realización de tres tipos de cuestionarios electrónicos por el paciente: eEORTC QLQ-C30, eEORTC QLQ-LC13, y eEQ-5D-3L.

Los primeros datos de calidad de vida del KEYNOTE han sido comunicados en ESMO 2016 por Barlesi et al y han confirmado el beneficio en calidad de vida de pembrolizumab. Se ha demostrado que pembrolizumab produce un beneficio significativo en el EORTC QLQ-C30 y un tiempo al deterioro de síntomas más prolongado que docetaxel.

Figura 7: Cambios en la escala eEORTC QLQ-LC13 entre el inicio y la semana 12

Figure 1. Change from baseline to week 12 in EORTC QLQ-LC13 symptoms by PD-L1 TPS (FAS population).[†] (A) PD-L1 TPS $\geq 1\%$. (B) PD-L1 TPS $\geq 50\%$.



4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

El estudio P010 es un ensayo aleatorizado comparando dos dosis de pembrolizumab (2 mg/kg y 10 mg/kg, cada 3 semanas) frente a docetaxel como tratamiento de segunda línea en pacientes con CPNM con enfermedad localmente avanzada o metastásica que han progresado al menos a dos ciclos de un doblete de platino.

La mayoría de fallos de screening se debieron a la falta de positividad de la expresión de PD-L1 (830 pacientes) o la falta de tejido tumoral para el análisis de PD-L1 (260 casos). Además, la afectación activa en sistema nervioso central o la afectación meníngea fue criterio de exclusión de 78 pacientes.

La tasa de expresión altamente positiva de PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) y menor (TPS $1 > 49\%$) fue del 40 y del 60% aproximadamente, en los 1475 analizados y finalmente 1034 pacientes fueron incluidos en el estudio. El grupo tratado con docetaxel tuvo una mayor incidencia de pacientes que no recibieron el tratamiento asignado o que lo tuvieron que interrumpir por progresión u otras causas. Quizá, al ser un estudio abierto pudo influir que tanto médicos como pacientes decidieran

interrumpir el tratamiento con quimioterapia de forma más frecuente, buscando otras opciones de tratamiento.

No se detectaron desequilibrios significativos en las características de los pacientes entre ambos brazos y el tipo de pacientes incluidos es representativo de la población real que hay en Europa. Tampoco hubo diferencias entre los grupos en cuanto a los pacientes que no cumplieron los criterios.

Se permitieron pacientes con tumores portadores de mutaciones EGFR o translocaciones ALK si previamente habían recibido quimioterapia e inhibidores tirosinaquinasa. Este subgrupo podría dar heterogeneidad pero al mismo tiempo aumenta la validez externa del ensayo.

El estudio seleccionó a los pacientes con expresión positiva de PD-L1 ($TPS \geq 1\%$) basado en los datos del estudio P001, con independencia del tipo histológico, por lo que se permite la entrada de todos los tipos histológicos. Aunque se requería una biopsia nueva, en casos de no poderse obtener se permitían las muestras de archivo. Aunque no hay evidencia de que la expresión de PD-L1 se pueda modificar entre estas muestras obtenidas antes o tras haber recibido la quimioterapia de primera línea, los resultados obtenidos no han observado diferencias importantes.

La existencia de un comité evaluador externo refuerza los datos obtenidos en cuanto a respuesta y evolución de los pacientes, objetivos primarios del estudio, y aseguran así la consistencia y rigor de los resultados.

El tamaño muestral, los análisis estadísticos planteados tanto para los objetivos primarios como para los secundarios y los exploratorios fueron adecuados, al igual que los análisis de sensibilidad y las reglas de censura empleados para las variables del estudio. Por tanto, el beneficio de pembrolizumab que se ha evidenciado es válido y consistente y no hay motivos para ser cuestionado.

El beneficio en supervivencia ha sido observado tanto en la población global del estudio, pacientes con tumor con expresión $TPS \geq 1\%$, como en la $TPS \geq 50\%$, aunque el beneficio en este último grupo fue mucho más significativo. También se analizó la supervivencia para distintos niveles de PD-L1, TPS 1-49%, $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$. La HR demostró beneficio en la supervivencia en todos los grupos de expresión de PD-L1.

Sin embargo, en el caso de la supervivencia libre de progresión, el grupo con expresión de $TPS \geq 1\%$, no alcanzó una diferencia significativa. No obstante, el análisis de las curvas de Kaplan-Meier muestran una separación tardía de las mismas, solo después de varios meses. A esto hay que sumar una mayor duración de la respuesta (46 y 45 semanas en los grupos de 2 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, frente a 26 semanas con docetaxel) y una tendencia hacia un aumento de la diferencia en la tasa de pacientes libres de eventos entre los brazos experimentales y el control en diferentes puntos de tiempo. Todos estos aspectos pueden justificar que la supervivencia libre de progresión no sea un buen parámetro de captura del beneficio de pembrolizumab que, por otra parte, sí se evidencia de forma significativa en la supervivencia global.

En el análisis de subgrupos, se vio un beneficio reducido en supervivencia de pembrolizumab frente a docetaxel en pacientes nunca fumadores, portadores de mutaciones de EGFR o pacientes asiáticos tratados con quimioterapia e inhibidores tirosinaquinasa. No obstante, como el número de pacientes era pequeño no se pueden sacar conclusiones definitivas. En el grupo de pacientes tratados con varias líneas de tratamiento, tampoco se observó un beneficio de

pembrolizumab, lo cual puede tener que ver con la necesidad de tener un sistema inmunológico eficiente para que la inmunoterapia tenga efecto.

En el estudio P010 se incluyeron dos dosis de pembrolizumab basadas en los datos preliminares de eficacia del P001. Las curvas Kaplan-Meier de supervivencia de ambas dosis de pembrolizumab son superponibles en la parte inicial y solo se separan después de meses, tanto para supervivencia libre de progresión como para supervivencia global. Esta visión de las curvas parece mostrar que la dosis mayor es algo más eficaz que la de 2 mg/Kg, pero las HR no parecen mostrar diferencias clínicamente relevantes ni para supervivencia libre de progresión ni para supervivencia global. Además, no se observaron diferencias en cuanto a la supervivencia en relación con el tipo histológico o la expresión de PD-L1. Tampoco se vieron diferencias en la tasa de respuestas ni en el análisis que relacionó la respuesta con el tiempo de exposición donde las diferencias, si las hubo, fueron muy pequeñas y poco relevantes. De igual modo, tampoco se observaron diferencias en cuanto a calidad de vida. Por tanto, no hay razones que justifiquen el empleo de altas dosis, dada la eficacia demostrada de la dosis de pembrolizumab de 2 mg/Kg.

En conclusión, los datos obtenidos en el estudio KEYNOTE-010 permiten confirmar con seguridad el beneficio de pembrolizumab como tratamiento de segunda línea en pacientes previamente tratados y cuyos tumores presentan expresión positiva de PD-L1.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

En el momento actual, no hay revisiones sistemáticas salvo las que realizaron las agencias reguladoras (FDA y EMA) para dar la indicación.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

La última actualización de la “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN), recomienda el uso de pembrolizumab para el tratamiento de aquellos pacientes con un buen estado funcional que previamente hubiesen recibido tratamiento previo. La guía indica la preferencia del tratamiento con pembrolizumab o nivolumab frente a otras alternativas como docetaxel en aquellos pacientes que no expresen mutaciones de EGFR o ALK.

El “National Institute for Health and Care Excellence” (NICE) británico no ha emitido todavía un informe sobre la indicación de pembrolizumab en cáncer de pulmón. Hasta el momento, se emitió un informe de consulta de evaluación del 4 de octubre de 2016 en la que no recomienda su administración y emplaza a la publicación definitiva para enero de 2017.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Actualmente el único tratamiento anti-PD-1 autorizado en España para el tratamiento del CPNM avanzado es nivolumab, al que se sumaría ahora pembrolizumab. Ambos fármacos han demostrado beneficios clínicos significativos en el tratamiento de pacientes con CPNM. Sin embargo, no hay estudios comparativos entre estos fármacos, por lo que las comparaciones deben ser realizadas de forma indirecta y, por tanto, son difíciles y deben ser consideradas con cautela. Para ello, hay que revisar los datos obtenidos de los ensayos CheckMate 0-17 y 0-57 de nivolumab (Brahmer et al 2015 y Borghaei et al 2015) frente a los actualmente presentado por el estudio KEYNOTE-010.

En primer lugar, pueden evaluarse las condiciones basales o perfiles de pacientes incluidos en los ensayos que podrían influir sobre los resultados obtenidos. Una de las

principales diferencias pueden ser los tratamientos previos recibidos por los pacientes. En el KEYNOTE-001 la supervivencia previa de los pacientes previamente tratados fue inferior a la de los pacientes que no habían recibido tratamiento con anterioridad (9,3 meses vs 16,4 meses). En este sentido, hay que resaltar que en el ensayo KEYNOTE-010 un 29% de los pacientes incluidos habían sido tratados con dos o más líneas previas de tratamiento. Por ello, se podría esperar resultados menos elevados que en los ensayos CheckMate 017 y CheckMate 057 en los que solo un 1% y un 11%, respectivamente, habían recibido dos o más líneas de tratamiento.

También, podría haber diferencias en el porcentaje de pacientes dentro de la población con intención de tratar (ITT) que retiraron su consentimiento al conocer que se les había asignado al brazo de tratamiento con docetaxel, lo que podría afectar a la comparación de la eficacia estudiada. Estos pacientes, a pesar de probablemente recibir algún anti-PD-1/anti-PD-L1, siguieron siendo población analizable, lo que supone un factor de confusión a la hora de interpretar los resultados de supervivencia de los pacientes tratados con docetaxel. En este aspecto, aunque esto se observó en los tres estudios, la proporción de pacientes del brazo de docetaxel que pasarían a recibir inmunoterapia es más de cuatro veces mayor en el estudio KEYNOTE-010 que en los estudios CheckMate 017 y CheckMate 057.

Otro aspecto a considerar son las diferencias en el tiempo de seguimiento mínimo y en el número de pacientes incluidos en los distintos estudios, ya que podría influir en la madurez de los datos y en la robustez de los resultados obtenidos. Actualmente hay un tiempo de seguimiento más corto para los resultados con pembrolizumab que para los de nivolumab, por lo que habría que valorar también posibles variaciones en el beneficio a largo plazo con pembrolizumab. No obstante, se puede apreciar que el desarrollo clínico de pembrolizumab incluye un mayor número de pacientes, lo que le daría menor incertidumbre y podría dar mayor consistencia a los datos de pembrolizumab.

A la hora de comparar los distintos inmunoterápicos, otro de los condicionantes ha venido del hecho de haber utilizado diferentes anticuerpos para estudiar la expresión de PD-L1, lo que complica su comparación. A pesar de ello, estudios recientes demuestran cierta concordancia entre los datos obtenidos por ambos anticuerpos de DAKO, al tiempo que objetivan unos niveles de expresión de PD-L1 dentro de un rango similar entre los diferentes estudios. Lo que sí se ha observado es una diferencia en el balance de pacientes con elevada expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$ de PD-L1 +) tanto en el estudio KEYNOTE 010 como en el CheckMate 057. En el KEYNOTE 010, el brazo de docetaxel tenía un 8% más de pacientes con elevada expresión de PD-L1 que el brazo de pembrolizumab, mientras que en el estudio CheckMate 057 el desbalance fue muy superior y en favor del nivolumab, cuyo brazo contaba con un 43% más de pacientes con expresión PD-L1 $\geq 50\%$ que su comparador docetaxel.

Por otro lado, los resultados clínicos de ambos fármacos muestran una relación entre los niveles de expresión PD-L1 y el efecto clínico, sin embargo solo pembrolizumab se asocia a un biomarcador y ha dirigido su desarrollo clínico en monoterapia a pacientes que expresan PD-L1, mientras que nivolumab está indicado en toda la población con independencia de la expresión de la proteína.

El desarrollo prospectivo y en paralelo del biomarcador permite que el tratamiento de pembrolizumab vaya dirigido a aquellos pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento favoreciendo así el uso óptimo de recursos y la sostenibilidad del Sistema Sanitario.

Finalmente, existe una diferencia en cuanto a la posología y administración de estos fármacos. Aunque ambos son fármacos de administración intravenosa que deben ser iniciados y monitorizados por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer y que deberían ser administrados hasta progresión de la enfermedad o

toxicidad inaceptable, existen dos diferencias importantes que podrían afectar a la calidad de vida del paciente e impactar en el uso de recursos y en la carga asistencial a nivel hospitalario.

Por un lado, pembrolizumab se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos, mientras que el tiempo de perfusión recomendados para nivolumab es de 60 minutos (Ficha técnica Nivolumab, Ficha técnica FDA pembrolizumab). Por otro lado la pauta posológica aprobada de nivolumab es de una administración cada 2 semanas, mientras que para pembrolizumab es de cada 3 semanas. (Ficha técnica Nivolumab, Ficha técnica FDA pembrolizumab).

Recientemente, un tercer inmunoterápico, en este caso el anti-PD-L1 atezolizumab, acaba de obtener la aprobación de la FDA para el tratamiento de segunda línea tras el beneficio demostrado frente a docetaxel en los ensayos aleatorizados fase II (POPLAR) y fase III (OAK).

Como se ha comentado previamente, otros dos nuevos agentes se han incorporado al arsenal terapéutico de segunda línea en combinación con docetaxel, nintedanib y ramucirumab. Además de la diferencia de mecanismos de acción de los distintos fármacos, con actividad antiangiogénica, la comparación con los inmunoterápicos resulta muy complicada. Nintedanib, un inhibidor multiquinasa, ha sido aprobado en segunda línea en combinación con docetaxel para pacientes con CPNM del tipo de adenocarcinoma, al haber logrado un beneficio significativo sobre el docetaxel, tanto en supervivencia libre de progresión (HR 0.84, mediana 4.2 vs. 2.8 meses) como en supervivencia global (HR 0.83, mediana 12.6 vs. 10.3 meses) en el estudio LUME-LUNG 1. Este beneficio de nintedanib puede ser mayor en aquellos casos de adenocarcinoma de mal pronóstico con progresión rápida y evolución menor a 9 meses desde el inicio del diagnóstico. Se ha especulado con que los pacientes con rápida progresión podrían responder en menor medida a la inmunoterapia y ser candidatos por tanto a la quimioterapia, en este caso con nintedanib. Sin embargo, los estudios LUME-LUNG 1 y KEYNOTE-010 presentan muchas diferencias en la selección de pacientes y, por tanto, no pueden ser comparados en profundidad ni sacar mayores conclusiones.

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.5.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Pembrolizumab recibió, el pasado octubre de 2015, la aprobación por procedimiento acelerado de la FDA para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado (metastásico) cuya enfermedad hubiese progresado a otros tratamientos y cuyo tumor expresase una proteína denominada PD-L1.

Recientemente, el 23 de junio, la EMA emitió una opinión positiva para el uso de pembrolizumab en el tratamiento de estos pacientes y actualmente se encuentra pendiente de la emisión de la Decisión de Comisión.

Por otro lado, la última actualización de la “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN), recomienda el uso de pembrolizumab para el tratamiento de aquellos pacientes con un buen estado funcional que previamente hubiesen recibido tratamiento previo. La guía indica la preferencia del tratamiento con pembrolizumab o nivolumab frente a otras alternativas como docetaxel en aquellos pacientes que no expresen mutaciones EGFR o ALK.

El “ National Institute for Health and Care Excellence” (NICE) británico no ha emitido todavía un informe sobre la indicación de pembrolizumab en cáncer de pulmón. Hasta el momento, se emitió un informe de consulta de evolución el 4 de octubre de 2016 y se espera la publicación definitiva para enero de 2017.

4.5.2. Categorización

Pembrolizumab en el tratamiento en segunda línea de pacientes con CPNM avanzado ha sido categorizado con el más alto nivel de evidencia (categoría 1) por la NCCN.

Por otro lado, pembrolizumab ,ha recibido la designación de “breakthrough therapy” por la FDA, designación que implica la posibilidad de inclusión del medicamento en un programa de acceso acelerado que tiene como fin agilizar el desarrollo y la evaluación de un fármaco que ha mostrado resultados prometedores para el tratamiento de pacientes con una elevada necesidad terapéutica.

Asimismo, pembrolizumab ha sido aprobado en el nuevo programa de acceso temprano de UK (EAMS) para el tratamiento del CPNM. Este programa tiene como objetivo proporcionar el acceso de fármacos aun no comercializados en Reino Unido que han demostrado beneficios significativos para unos pacientes para los que no existe una alternativa adecuada de tratamiento y que en el caso de pembrolizumab se realizó en base la expresión PD-L1 y con independencia de la línea de tratamiento. (EAMS 2016).

4.5.3. Innovación

Al contrario que los tratamientos convencionales para el manejo de los pacientes con CPNM avanzado, pembrolizumab, actúa sobre el propio sistema inmune del paciente potenciando la capacidad del propio organismo para eliminar el tumor.

El sistema inmune ejerce una actividad transversal presente en todo el organismo, lo que dota a pembrolizumab de un gran potencial terapéutico a lo largo de una gran variedad de tumores en los que el fármaco ya ha mostrado señales positivas de actividad entre los que destacan melanoma, pulmón cabeza y cuello (clinicaltrials.gov).

En la indicación más avanzada, melanoma, los datos a largo plazo disponibles se muestran muy prometedores con tasas de supervivencia a 2 y 3 años muy por encima de los estándares de tratamiento convencionales y la estabilización de la supervivencia en un notable porcentaje de pacientes (largos supervivientes).

Asimismo, pembrolizumab ha tenido un desarrollo asociado a la búsqueda de un biomarcador, la expresión de PD-L1, que ayude a la identificación del perfil del paciente con mayor probabilidad de obtener una mejora significativa en supervivencia global en comparación con el estándar de tratamiento, y por tanto, contribuyendo a la optimización del manejo de los pacientes con CPNM y a la sostenibilidad del Sistema Sanitario.

4.5.4. Presencia o no de biomarcador asociado

La selección de pacientes mediante biomarcador permite utilizar el fármaco que mayor eficacia va a producir y de este modo, optimizar los resultados y conseguir el mayor uso racional de recursos.

PD-L1 es una proteína que expresa el tumor y que se une al receptor PD-1 del linfocito para inactivarlo y su determinación se realiza a través de técnicas de inmunohistoquímica.

En el ensayo fase I-II de pembrolizumab KEYNOTE-001, ya se observó una clara correlación entre la expresión del biomarcador y la eficacia clínica de pembrolizumab, mientras que no se vio un incremento de eficacia con respecto a docetaxel en aquellos pacientes cuyos tumores no expresaban PD-L1. Así, se evidenció un claro beneficio en respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el subgrupo con alta expresión de PD-L1 ($PD-L1 \geq 50\%$), sobre los otros grupos de pacientes con expresión poco positiva o negativa. La tasa de respuesta fue del 36.3% en PD-L1 muy positivos, frente al 13.2% en los débiles o 8.1% en los negativos o con expresión menor del 1%. Incluso con resultados similares en supervivencia entre los débilmente positivos y los negativos, las diferencias tienden a incrementarse en el tiempo, con un mayor porcentaje de supervivientes a los 12 meses en el grupo de débilmente positivos. Adicionalmente, los resultados posteriores del ensayo pivotal de pembrolizumab vuelven a mostrar una clara correlación entre el nivel de expresión de PD-L1 y la eficacia clínica de pembrolizumab.

En el ensayo KEYNOTE-010, la identificación y selección de pacientes según la expresión inmunohistoquímica de PD-L1 se realizó mediante el test de Dako PD-L1 CRA (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx). Esta iniciativa ha servido para definir este test como análisis diagnóstico de acompañamiento para la selección de pacientes en muestras de parafina de CPNM. El anticuerpo empleado es un anticuerpo de ratón anti PD-L1 (MEB037.22C3.138, '22C3') que ha podido ser optimizado mediante la plataforma Dako Autostainer Link 48 platform.

A pesar de la variabilidad de la expresión de PD-L1 dentro del tumor y por tanto, la posibilidad de tener resultados discordantes, los datos en supervivencia libre de progresión y en supervivencia global avalan el empleo de Dako PD-L1 CRA (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx) como test de selección. No obstante, se recomienda su realización mediante una metodología sólida que reduzca los resultados falsos positivos o negativos. En el caso de tumores que no expresan PD-L1 la eficacia y seguridad de pembrolizumab no está establecida. Se están analizando otros posibles biomarcadores que determinen el posible beneficio de la inmunoterapia en otros pacientes.

Finalmente las conclusiones de dos metanálisis independientes (Passiglia et al 2016)(Abdel-Raman 2016) recientemente publicados, sugieren una relación positiva entre la respuesta a los tratamientos y la expresión de PD-L1, así como la ausencia de beneficio adicional (respuesta y supervivencia) sobre docetaxel de estos fármacos en el tratamiento en segunda línea de pacientes con CPNM con niveles $PD-L1 < 1\%$.

Los recientes datos de los ensayos de primera línea KEYNOTE-024 y KEYNOTE-021 han demostrado el beneficio que la selección adecuada en función de la expresión de PD-L1 puede aportar para la indicación de pembrolizumab. De hecho, los datos del KEYNOTE-024 que demuestran la clara superioridad de pembrolizumab sobre la quimioterapia de primera línea en pacientes con tumores con expresión de $PD-L1 \geq 50\%$, hacen presagiar que pembrolizumab pueda ser el estándar de tratamiento de primera línea en este tipo de enfermos, en sustitución de la quimioterapia convencional.

4.5.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

En España, según los datos publicados de GLOBOCAN 2012, se diagnosticaron 26.715 casos de cáncer de pulmón, siendo el CPNM el grupo mayoritario (85%). Aproximadamente, el 70% de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado (IIIb) o metastásico (IV) de la enfermedad. Considerando que el 80-85% de los pacientes será candidato a recibir un tratamiento en primera línea, partimos de una población de 13.000 pacientes con CPNM avanzado. De acuerdo al estudio EpiClin, el 70% de los pacientes tratados en primera línea son candidatos a recibir una segunda línea de tratamiento, por lo que en España la población candidata a ser tratada con un anti-PD1 en segunda línea, se aproxima a los 9.000 pacientes. En el caso concreto de pembrolizumab esta cifra se vería reducida a aproximadamente 6.000 pacientes dado que solo el 66% de los pacientes con CPNM expresa PD-L1.

4.5.6. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Pembrolizumab es el primer anti-PD-1 que ha demostrado beneficios clínicos en el tratamiento en segunda línea de pacientes con CPNM avanzado que expresan PD-L1, con resultados que superaban significativamente los de docetaxel tanto en la supervivencia global de los pacientes como en el perfil de seguridad.

Este desarrollo clínico asociado a la selección de pacientes mediante el biomarcador PD-L1, supondría la optimización de recursos sanitarios y de posibles ahorros para el SNS.

Por último, la menor duración y frecuencia de administración de pembrolizumab respecto a nivolumab, podría suponer un valor adicional para los pacientes, cuidadores y a nivel hospitalario, mejorando la comodidad y calidad de vida de los pacientes, la optimización de uso de recursos sanitarios y el ahorro de tiempo tanto para pacientes y cuidadores como para el personal sanitario.

4.6. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

En espera de la aprobación por la EMA de la nueva ficha técnica con la actualización de los efectos adversos (EA) de pembrolizumab en los pacientes con CPNM, los principales efectos adversos de la ficha técnica actual están basados en los estudios de melanoma así como un resumen del perfil de toxicidad visto en los estudios KEYNOTE-001 y KEYNOTE-010. Esta información está recogida en el punto 4.8 de la ficha técnica actual de Pembrolizumab (Julio 2016).

Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab (ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” posteriormente).

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en ensayos clínicos en 1.567 pacientes en tres dosis (2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes (> 10%) con pembrolizumab fueron astenia (29%), erupción (23%), prurito (22%), diarrea (15%), artralgia (12%) y náuseas (11%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de intensidad de Grado 1 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión.

Descripción de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo neumonitis en 32 (2,0%) pacientes, incluidos casos de Grado 2 o 3 en 13 (0,8%) y 6 (0,4%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 4,3 meses (rango, 2 días a 19,3 meses). La mediana de duración fue de 2,6 meses (rango, 2 días a 15,1 meses). La neumonitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 9 (0,6%) pacientes y se resolvió en 21 pacientes. Los casos de Grado 1, 2 y 3 se mantuvieron en 8 (0,5%), 2 (0,1%) y 1 (0,1%) pacientes, respectivamente.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo colitis en 31 (2,0%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 8 (0,5%), 18 (1,1%) y 2 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3,4 meses (rango, 10 días a 9,7 meses). La mediana de duración fue de 1,4 meses (rango, 1 día a 7,2 meses). La colitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 14 (0,9%) pacientes y se resolvió en 27 pacientes.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo hepatitis en 16 (1,0%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 2 (0,1%), 11 (0,7%) y 2 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 0,8 meses (rango, 1,1 semanas a 21,4 meses). La mediana de duración fue de 1,2 meses (rango, 1,1 semanas a 4,7 meses). La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 6 (0,4%) pacientes y se resolvió en 14 pacientes.

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo nefritis en 7 (0,4%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 3 (0,2%), 3 (0,2%) y 1 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de nefritis fue de 5,1 meses (rango, 1,7 semanas a 12,8 meses). La mediana de duración fue de 11 de 1,1 meses (rango, 3 días a 3,3 meses). La nefritis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 2 (0,1%) paciente y se resolvió en 4 pacientes.

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Se produjo hipofisitis en 13 (0,8%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 5 (0,3%), 5 (0,3%) y 1 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipofisitis fue de 3,3 meses (rango, 1 día a 7,2 meses). La mediana de duración fue de 2,7 meses (rango, 1,7 semanas a 12,7 meses). La hipofisitis condujo a la suspensión

definitiva de pembrolizumab en 4 (0,3%) pacientes y se resolvió en 7 pacientes, 4 con secuelas.

Se produjo hipertiroidismo en 51 (3,3%) pacientes, incluidos casos de Grado 2 o 3 en 9 (0,6%) y 2 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipertiroidismo fue de 1,4 meses (rango, 1 día a 21,9 meses). La mediana de duración fue de 1,7 meses (rango, 1 día a 12,8 meses). El hipertiroidismo condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en 2 (0,1%) pacientes y se resolvió en 36 (71%) pacientes.

Se produjo hipotiroidismo en 127 (8,1%) pacientes, incluidos casos de Grado 3 en 2 (0,1%) pacientes, que recibieron pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipotiroidismo fue de 3,3 meses (rango, 5 días a 18,9 meses). La mediana de duración fue de 5,4 meses (rango, 6 días a 24,3 meses). Ningún paciente discontinuó pembrolizumab debido a hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en 24 (19%) pacientes.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en 1.529 pacientes tratados con pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, uno (0,3%) de 376 pacientes evaluables tuvo un resultado positivo a anticuerpos generados por el organismo frente a pembrolizumab. En este único caso, se observó que los anticuerpos eran neutralizantes frente a pembrolizumab, sin secuelas clínicas aparentes.

En el subgrupo de 345 pacientes tratados con pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas, ninguno de los 220 pacientes evaluables dieron positivo a anticuerpos generados por el organismo frente a pembrolizumab.

4.6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Seguridad KEYNOTE-001

Se observaron efectos adversos relacionadas con el tratamiento en 351 pacientes (70.9%) sin diferencia entre la dosis y esquema de dosis administrado. Los EAs más comunes relacionados con el tratamiento fueron astenia, prurito y disminución del apetito. Los EAs de grado 3 o mayor se comunicaron en 47 de 495 pacientes (9.5%). Los EAs relacionados con el tratamiento de naturaleza inflamatoria o inmuno-mediada ocurrieron en el 2% de los pacientes, relacionados con la vía de administración intravenosa (15 pacientes, 3.0%), hipotiroidismo (en 34 pacientes, 6.9%), y neumonitis (en 18 pacientes, 3.6%). Una de las reacciones a la infusión condujo a la interrupción del tratamiento. Todos los pacientes con hipotiroidismo fueron tratados con éxito. Se observó neumonitis de grado 3 o mayor en 9 pacientes (1.8%), incluyendo 1 (0.2%) que falleció. En el momento del análisis, se objetivaron 2 casos de neumonitis (grado 1-2).

En ASCO 2016 se ha comunicado una actualización de los datos del estudio KEYNOTE 001 (Hui et al): 386 pacientes (70.2%) experimentaron reacciones adversas de grado ≥ 1 , incluyendo 66 (12.0%) que sufrieron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de grado 3-5. Hubo un caso (0.4%) de muerte debido al tratamiento (un caso de enfermedad pulmonar intersticial y parada cardiopulmonar) y 16 pacientes (2.9%) en los que el tratamiento fue discontinuado debido a reacciones adversas.

Seguridad KEYNOTE-010

En la población valorada para seguridad, la mediana de duración del tratamiento fue de 3.5 meses (RIQ 1.4-7.2) en el brazo de pembrolizumab 2 mg/kg, 3.5 meses (RIQ 1.4-7.0) en el brazo de pembrolizumab 10 mg/kg y 2 meses (0.8-3.6) en el de docetaxel. Los EAs G 3-5 atribuidos al estudio ocurrieron en 43 (13%) de 339 pacientes en el brazo de pembrolizumab 2 mg/kg, 55 (16%) de 343 pacientes en el de pembrolizumab 10 mg/kg y 109 (35%) de 309 pacientes en el de docetaxel. 15 (4%) de 339 pacientes, 17 (5%) de 343 pacientes, y 31 (10%) de 309 pacientes, respectivamente, interrumpieron el tratamiento de forma permanente debido a un EAs relacionado con el mismo. Las muertes atribuidas al tratamiento ocurrieron en 3 pacientes en el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg (2 casos de neumonitis y uno de neumonía), tres pacientes en el grupo de pembrolizumab 10 mg/kg (un caso de infarto de miocardio, uno de neumonía y uno de neumonitis), y 5 casos en el grupo de docetaxel (fallo cardiaco, deshidratación, neutropenia febril, enfermedad pulmonar intersticial e infección del tracto respiratorio). Los EAs fueron los esperados tanto para pembrolizumab como para docetaxel. Los EAs de especial interés por su probable etiología inmune, independientemente de su atribución al tratamiento del estudio ocurrieron en 69 (20%) de 339 pacientes en el brazo de pembrolizumab 2 mg/kg, y 64 (19%) de 343 pacientes en el de pembrolizumab 10 mg/kg. Los EAs más comunes fueron hipotiroidismo, hipertiroidismo y neumonitis. Los únicos EAs G 3-5, de especial interés que ocurrieron en un 1% o más de los pacientes fueron la neumonitis y las reacciones cutáneas.

En la siguiente figura se presenta la tabla de Aes presentada en la publicación.

Figura 8: Principales efectos adversos presentados en el estudio KEYNOTE-010

	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=339)		Pembrolizumab 10 mg/kg (n=343)		Docetaxel (n=309)	
	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5
Related to treatment*						
Any	215 (63%)	43 (13%)	226 (66%)	55 (16%)	251 (81%)	109 (35%)
Occurring in ≥ 10% of patients in any group						
Decreased appetite	46 (14%)	3 (1%)	33 (10%)	1 (<1%)	49 (16%)	3 (1%)
Fatigue	46 (14%)	4 (1%)	49 (14%)	6 (2%)	76 (25%)	11 (4%)
Nausea	37 (11%)	1 (<1%)	31 (9%)	2 (1%)	45 (15%)	1 (<1%)
Rash	29 (9%)	1 (<1%)	44 (13%)	1 (<1%)	14 (5%)	0 (0%)
Diarrhoea	24 (7%)	2 (1%)	22 (6%)	0 (0%)	56 (18%)	7 (2%)
Asthenia	20 (6%)	1 (<1%)	19 (6%)	2 (1%)	35 (11%)	6 (2%)
Stomatitis	13 (4%)	0 (0%)	7 (2%)	1 (<1%)	43 (14%)	3 (1%)
Anaemia	10 (3%)	3 (1%)	14 (4%)	1 (<1%)	40 (13%)	5 (2%)
Alopecia	3 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)	101 (33%)	2 (1%)
Neutropenia	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	44 (14%)	38 (12%)
Of special interest occurring in ≥ 2 patients in the pembrolizumab groups†						
Hypothyroidism	28 (8%)	0 (0%)	28 (8%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
Pneumonitis‡	16 (5%)	7 (2%)	15 (4%)	7 (2%)	6 (2%)	2 (1%)
Hyperthyroidism	12 (4%)	0 (0%)	20 (6%)	1 (<1%)	3 (1%)	0 (0%)
Colitis	4 (1%)	3 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Severe skin reactions	4 (1%)	3 (1%)	7 (2%)	6 (2%)	2 (1%)	2 (1%)
Pancreatitis§	3 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Adrenal insufficiency	2 (1%)	0 (0%)	3 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Myositis	2 (1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
Thyroiditis	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Autoimmune hepatitis	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypophysitis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Type 1 diabetes	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
*Decided by the investigator. Events are listed in descending frequency in the pembrolizumab 2 mg/kg group. †Respective of attribution to study drug. Events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab 2 mg/kg group. ‡Includes patients with interstitial lung disease (one in the pembrolizumab 2 mg/kg group, two in the pembrolizumab 10 mg/kg group, and two in the docetaxel group). §Includes one patient with acute pancreatitis.						

Table 2: Adverse events in the safety population

Conclusiones de seguridad de pembrolizumab en cáncer de pulmón

Los datos de seguridad proceden de 1232 pacientes tratados en los estudios KEYNOTE-010, P010, y KEYNOTE-001, P001, la mayoría de enfermos previamente tratados, excepto 101 pacientes del P001 (Cohorte F2) que no habían recibido tratamiento previo. Tras el análisis de estos datos, no hay nuevas cuestiones de seguridad en la población con cáncer de pulmón.

No hay diferencias entre las poblaciones de pulmón y de melanoma excepto en que hay más pacientes asiáticos (17.4% vs 1.2%) y más sujetos con ECOG PS 1 (65.5% vs 34.5) atribuibles estos a la historia natural de la enfermedad y la selección de pacientes.

En comparación con los pacientes con melanoma, se encontró un aumento de la incidencia de neumonitis y problemas respiratorios (neumonía, neumonitis e insuficiencia respiratoria), circunstancia explicada por tratarse de pacientes con patología pulmonar de base.

La media de exposición a pembrolizumab fue el doble que a docetaxel (153.27 frente a 81.6 días, respectivamente) pero menor que en los pacientes de melanoma. De hecho, solo hay datos de 165 pacientes con un seguimiento superior a 12 meses.

En el estudio P010, la tasa de efectos secundarios, efectos relacionados con el fármaco y efectos grado ≥ 3 fueron menores con pembrolizumab que con docetaxel.

4.6.3. Poblaciones especiales

Con los datos recogidos en los estudios KEYNOTE 001 y 0010 hay una serie de pacientes de los que no tenemos una información sobre la seguridad o eficacia de pembrolizumab porque no fueron incluidos en los ensayos o fueron incluidos en situaciones especiales.

En primer lugar, al igual que ocurre con todos los inmunoterápicos de la misma clase, se han excluido sistemáticamente pacientes con enfermedades autoinmunes activas o infecciones activas por virus de la hepatitis B y C y del VIH. Por ello, en estos grupos no se tiene ninguna experiencia en cuanto a la eficacia y seguridad del uso de pembrolizumab y los datos comunicados al respecto han sido puntuales.

En cuanto a los grupos de edad, todos los pacientes incluidos en el ensayo 010 tenían un rango de edad que no superó los 70 años. Por tanto, el potencial beneficio en pacientes ancianos por encima de esa edad de 70 años no ha sido explorado.

En estos estudios no se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales activas o afectación meníngea. De hecho, solo se incluyeron 152 pacientes con afectación cerebral estable en el estudio. Por ello, la experiencia en este grupo de enfermos con afectación cerebral es muy limitada.

Muchos de los enfermos excluidos por afectación del sistema nervioso o por enfermedades autoinmunes, tenían como característica común el tratamiento esteroideo a dosis altas como principal causa de exclusión del estudio. Por tanto, el posible efecto del tratamiento con corticoides a la hora de interferir con la eficacia o seguridad de pembrolizumab no es conocido. Existe un pequeño subanálisis del estudio 001 de un pequeño grupo de pacientes que habían recibido tratamiento esteroideo, donde no parece haber fenómenos de interferencia con pembrolizumab pero este punto no ha sido corroborado posteriormente en el estudio 010. Este hecho es importante, ya que hay un alto porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón que deben seguir tratamiento esteroideo por complicaciones relacionadas con su neoplasia y donde el papel de pembrolizumab y otros inmunoterápicos debe ser definido.

En el análisis de subgrupos, se evidenció que los pacientes con tumores que tenían mutaciones de EGFR no se beneficiaban del tratamiento con pembrolizumab. Por ello, teniendo en cuenta que estos pacientes pueden tener otras opciones de tratamiento como inhibidores de EGFR de tercera generación, no se recomienda su administración si hay otras opciones de tratamiento específico y en espera de tener nuevos datos. Aunque el número de pacientes con translocación de ALK fue muy pequeño, teniendo en cuenta las similares características de estos pacientes con los de EGFR, posiblemente se deba hacer la misma recomendación para este grupo de pacientes.

Se ha observado que los pacientes politratados pueden tener menor beneficio con el tratamiento de inmunoterapia en general. De igual manera, los pacientes con mal estado general, que tengan un ECOG 2, no han sido incluidos en la mayoría de ensayos. Se ha especulado que el mantenimiento de un sistema inmunológico eficiente puede ser importante para la respuesta de los pacientes a la inmunoterapia. Si se tiene en cuenta que en los pacientes con cáncer de pulmón

avanzado, especialmente cuando progresan al tratamiento de primera línea, en la práctica clínica habitual cerca del 30-40% de los pacientes puede tener una regular situación clínica, se necesita definir en este grupo de pacientes el papel de la inmunoterapia. Posiblemente, teniendo en cuenta la selección que puede hacerse con el análisis del PD-L1 y los estudios que empiezan a confirmar el beneficio de la inmunoterapia incluso como tratamiento de primera línea en grupos seleccionados, este escenario pueda verse modificado en el futuro próximo.

5. CONCLUSIONES

Pembrolizumab ha demostrado un beneficio en supervivencia estadísticamente significativo y clínicamente relevante sobre docetaxel en pacientes con expresión de PD-L1 de $TPS \geq 50\%$ y con $TPS \geq 1$ que han progresado después de una línea de quimioterapia.

En el caso de la supervivencia libre de progresión, solo en el grupo con expresión de PD-L1 alta se ha demostrado un beneficio significativo. Sin embargo, existe una mayor duración de la respuesta del grupo tratado con pembrolizumab lo que puede interpretarse como que el parámetro de la supervivencia libre de progresión no es el más adecuado para identificar los pacientes que se benefician del tratamiento con pembrolizumab.

No ha diferencias relevantes en cuanto a las dosis de pembrolizumab empleadas, por lo que se recomienda la dosis de 2m/Kg cada tres semanas, la misma dosis recomendada para el melanoma. Además, la dosis baja.

Aunque el estado de PD-L1 es predictivo de respuesta, respuestas duraderas se han observado en pacientes PD-L1 negativos. Por ello, se recomienda buscar nuevos biomarcadores por inmunohistoquímica como PD-L2, firmas genéticas, etc que puedan identificar nuevos pacientes que puedan beneficiarse de la inmunoterapia con independencia de la expresión de PD-L1.

Los datos actualizados de los estudios además de los nuevos datos de estudios como P024, P021 o P042 pueden aportar nueva información.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de Pembrolizumab para el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que han progresado a una primera línea de tratamiento basada en platino y cuyos tumores tienen una expresión positiva de PD-L1. En pacientes con tumores que presentan mutaciones de EGFR o translocaciones de ALK los pacientes deben haber recibido también un inhibidor específico y quimioterapia antes plantearse el tratamiento con pembrolizumab.

7. BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Rahman O. Correlation between PD-L1 expression and outcome of NSCLC patients treated with anti-PD-1/PD-L1 agents: A meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;101:75-85.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fiche Técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf (Último acceso julio 2016).

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fiche Técnica de Opdivo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf (Último acceso junio 2016).

Aguiar PN, Tadokoro H, Noia Barreto CM, et al. Cost effectiveness of immune checkpoint inhibitors in NSCLC according to PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9033). Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/165448-176>.

Baas P, Garon EB, Herbst RS, Felip E, et al. Relationship between level of PD-L1 expression and outcomes in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-Positive NSCLC. June 3-7 2016 – ASCO 2016, 52nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL Abstr 9015.

Barlesi F, Garon EB, Kim D-W, Felip E, Han J-Y, Kim J-H, et al. Assessment of Health-Related Quality of Life in KEYNOTE-010: A Phase 2/3 Study of Pembrolizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC. ESMO 2016.

Brahmer J. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.

Brahmer J. 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, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–55.

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.

Cáncer de pulmón no microcítico (Cáncer de pulmón de células no pequeñas). American Cancer Society. 25 de noviembre de 2015. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002310-pdf.pdf> (Último acceso: enero 2016).

Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Current Medical Research & Opinion*. Vol. 30, No. 3, 2014, 447-461.

Des Guetz G, Landre T, Nicolas P, et al. Anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) or anti PD-L1 (atezolizumab) versus docetaxel for previously treated patients with advanced NSCLC: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr e20555). Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/165347-176>.

Delivering precision medicine in oncology today and in future-the promise and challenges of personalized cancer medicine: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Annals of Oncology* 25: 1673-1678, 2014.

Early access to medicines scheme (EAMS) scientific opinion: pembrolizumab for non-small cell lung cancer. 2016. Disponible en <https://www.gov.uk/government/publications/early-access-to-medicines-scheme-eams-scientific-opinion-pembrolizumab-for-non-small-cell-lung-cancer>.

FDA. Full prescribing information pembrolizumab, Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125514lbl.pdf.

Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al; POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer(POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 30;387(10030):1837-46.

Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, . Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 665–73.

Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018-28.

Gullón JA, et al. Carcinoma de pulmón: cambios en epidemiología y supervivencia. *Rev Clin Esp*. 2012;212(1):18-23.

Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.

Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y6, et al. Pembrolizumab versus Docetaxel for Previously Treated, PD-L1–Expressing NSCLC: Updated Outcomes of KEYNOTE-010. *ESMO* 2016.

Hui R, Gandhi L, Carcereny E, Felip E, et al. Long-term OS for patients with advanced NSCLC enrolled in the KEYNOTE-001 study of pembrolizumab (pembro). Jun 3-7 2016 - ASCO 2016, 52nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL. Abstr 9026.

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en melanoma. PT-PEMBROLIZUMAB_MELANOMA/V1/21012016. 21 de enero de 2016. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda.pdf> (Último acceso Junio 2016).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdiv®) en melanoma. PT-NIVOLUMAB_MELANOMA/V1/21012016. 21 de enero de 2016. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo.pdf> (Último acceso Junio 2016).

Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte en España. 2012. Madrid, 2016. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&secc=1254736194710&idp=1254735573175 (Último acceso junio 2016).

International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (Último acceso marzo 2016).

Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al KEYNOTE-021 investigators. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016 Oct 10. pii: S1470-2045(16)30498-3. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30498-3.

Merck Newsroom. FDA Accepts Supplemental Biologics License Application (sBLA) for KEYTRUDA® (pembrolizumab), Merck's Anti-PD-1 Therapy, in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, and Grants Priority Review. 2016. Disponible en: <http://www.mercknewsroom.com/news-release/oncology-newsroom/fda-accepts-supplemental-biologics-license-application-sbla-keytruda>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer. Versión 4. 2016.

Nivolumab EMEA/H/C/003840/0000: EPAR – Assessment Report – Variation (EMA/CHMP/392114/2015). 21 May 2015.

Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Natoli C, Rizzo S, Galvano A, Listì A, Cicero G, Rolfo C, Santini D, Russo A. PD-L1 expression as predictive biomarker in patients with NSCLC: a pooled analysis. *Oncotarget.* 2016 Feb 22. doi:10.18632/oncotarget.7582.

Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014a;25(Suppl 3):iii27-39.

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Oct 8.

Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521-32.

Scagliotti G. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *The Oncologist* 2009;14:253–263.

Smith A, et al. Updated survival and biomarker analyses of a randomized phase II study of atezo vs doce in 2L/3L NSCLC (POPLAR). 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract number 9028. Disponible en <http://meetinglibrary.asco.org/content/123495?media=vm>.

Sociedad Española de Oncología Médica. INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE NIVOLUMAB (Opdivo®). Disponible en: http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_de_Nivolumab_Pulmon.pdf (Último acceso julio 2016).

Sociedad Española de Oncología Médica. Necitumumab (Portrazza™) en combinación con cisplatino y gemcitabina para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamoso de pulmón avanzado. Disponible en:
http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IPT_NECITUMUMAB.pdf
(Último acceso julio 2016).

Sul J, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. *Oncologist*. 2016;21(5):643-50.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No hay conflictos de interés relacionados.

9. ALEGACIONES

No se presentan.

10. ANEXOS

No se presentan.