



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE PEMBROLIZUMAB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

### Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. La edad media de aparición oscila entre los 55-75 años, siendo más frecuente en los hombres. En España, la incidencia estimada de CP entre ambos sexos en 2017 es de 28.851 con una prevalencia de 27.575 casos y una mortalidad de 20.688 pacientes, siendo el tipo de cáncer que más muertes produce. En Asturias el CP es la segunda causa de muerte de la población y la primera en varones.

El CP se divide en dos grandes grupos según su histología:

- CP de células no pequeñas o no microcítico (CPNM), que representa entre un 80-90% de los CP.
- CP de células pequeñas o microcítico, actualmente con una incidencia en descenso, que supone un 10-20% de los CP.

Dentro de los CPNM podemos distinguir tres subtipos: adenocarcinoma, epidermoide o de células escamosas y carcinoma de células grandes. La caracterización histológica del tumor es un elemento esencial por sus implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento de la enfermedad. Se reconocen como factores pronósticos de supervivencia el estadio de la enfermedad (mejor cuanto más precoz), el estado funcional según la escala ECOG (0-1 versus 2), la pérdida de peso significativa (mejor si no es superior al 5%) y el sexo femenino.

Más de dos tercios de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado o metastásico (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%.

### Indicación clínica solicitada:

En monoterapia para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés)  $\geq 50\%$  sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

### Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

**Ensayo pivotal (Keynote 024):** fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado 1:1, estratificado por ECOG PS, histología y lugar de inclusión en 305 pacientes, con CPNM estadio IV, sin tratamiento previo, con expresión de PDL-1  $\geq 50\%$ , sin mutaciones en EGFR, ni ALK, ECOG  $\leq 1$  y con una esperanza de vida de al menos 3 meses. 154 pacientes recibieron pembrolizumab 200mg cada 21 días durante 35 ciclos y 151 pacientes, quimioterapia de referencia basada en platinos en primera línea a elegir por el investigador.



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE PEMBROLIZUMAB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Se excluyeron los pacientes con tratamiento previo con corticoides sistémicos u otro tratamiento inmunosupresor, pacientes con dolor metastásico intratable, enfermedad autoinmune activa que haya requerido tratamiento en los dos últimos años, enfermedad pulmonar intersticial activa, historial de neumonía o aquellos con tratamiento quimioterápico previo al estadio IV.

Las variables principales de eficacia y seguridad fueron: La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y la incidencia de efectos adversos. Las variables secundarias: Supervivencia Global (SG), la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta y la tolerabilidad. El tipo de análisis fue por intención de tratar.

### Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- **Criterio primario de eficacia:**

Pembrolizumab ha demostrado eficacia en el tratamiento de CPNM en primera línea con un beneficio de 4,3 meses en la mediana de SLP frente al tratamiento con quimioterapia estándar y un HR de 0,5 (0,37-0,68). En cuanto a la SG, pembrolizumab obtiene 30 meses frente a los 14 meses obtenidos con quimioterapia con un HR de 0,63 (IC95% 0,47-0,86), siendo un resultado tanto estadísticamente significativo como clínicamente relevante.

- **Criterio primario de seguridad:**

Los pacientes tratados con pembrolizumab experimentaron eventos adversos en un 73,4% de los casos versus el 90% en el grupo de Quimioterapia. El grupo de pembrolizumab presentó una incidencia de eventos adversos grado 3, 4 o 5 del 26,6% versus el 53,5% con Quimioterapia. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran: diarrea (14.3%), fatiga (10.4%) y pirexia (10.4%) con Pembrolizumab y anemia (44%), náuseas (43.3%) y fatiga (28.7%) con la quimioterapia.

- **Criterio secundario de conveniencia:**

En el caso de Pembrolizumab, su pauta de administración es en perfusión iv de 30 minutos cada tres semanas, tiempo de administración inferior a otros tratamientos quimioterápicos en primera línea de cáncer de pulmón.

- **Criterio secundario de coste:**

Según los datos del estudio KEYNOTE-024 y considerando un escenario con un menor coste del tratamiento, el coste por cada año de vida libre de progresión se estima en 139.950,36 € frente a Pemetrexed-carboplatino.



## INFORME PARA LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE PEMBROLIZUMAB EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

La estimación de pacientes candidatos a recibir Pembrolizumab en primera línea según datos del estudio KEYNOTE 024, está entre un 23-28% de los pacientes con CPNM que presentan una expresión elevada de PD-L1 de al menos el 50%.

El coste estimado para la población atendida en Asturias al año (89 pacientes) sería de 9.159.408€.

### PROPUESTA A ELEVAR A LA CURMP:

**Categoría D2: Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas (deberán cumplirse todas) y con el compromiso de reevaluación:**

En monoterapia para el tratamiento de primera línea del CPNM metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés)  $\geq 50\%$  **sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.**

- ECOG 0 - 1 (IK 100,90 ,80).

- Ausencia de metástasis cerebrales no controladas o afectación de Sistema Nervioso Central (SNC).

***Quedan excluidos del tratamiento los pacientes con:***

- Antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad autoinmune.

- Tratamiento sistémico con corticoides ( $> 10$  mg/día de Prednisona) o inmunosupresores.

**Se deberá suspender el tratamiento en caso de completar 35 ciclos. Se recomienda valorar la opción de suspenderlo en aquellos pacientes que alcancen respuesta completa, pudiendo reiniciarlo en estos casos si hubiere progresión.**