

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

KEYNOTE 407: Supervivencia global y libre de progresión en 8-12 meses al añadir frente no añadir Pembrolizumab a la QMT estándar, en Cáncer de pulmón no microcítico metastásico de histología escamosa.

Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, on behalf of the KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):2040-2051.

Abreviaturas: **CPNM:** cáncer de pulmón no microcítico; **EA:** efecto adverso; **PD-1:** molécula 1 de muerte programada, que expresan en su superficie los linfocitos T para inducir la apoptosis en la célula tumoral; **PD-L1:** ligando que se expresa en la superficie de la célula tumoral para inactivar la molécula de muerte programada PD-1 de los linfocito T; **QMT:** quimioterapia; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **tS:** tiempo medio de supervivencia; **PtS:** prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSLEv:** tiempo de supervivencia libre de evento; **PtSLEv:** prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

NOTA: Cuando a la derecha de una estimación puntual informamos entre paréntesis los intervalos de confianza, éstos son para un nivel del 95% de confianza.

INTRODUCCIÓN: El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa representa aproximadamente del 20 al 30% de todos los cánceres de pulmón y se asocia con una supervivencia más corta que el CPNM de histología no escamosa. Históricamente, la falta de aberraciones dirigibles significaba que el tratamiento para el CPNM escamoso se limitaba principalmente a la quimioterapia citotóxica. Actualmente, existen estudios en curso donde se está valorando la incorporación de anticuerpos monoclonales (ipilimumab, atezolizumab, nivolumab, necitumumab) a los esquemas habituales de quimioterapia (gemcitabina+cisplatino o carboplatina+paclitaxel o nabpaclitaxel), pero los resultados a fecha de hoy siguen siendo poco concluyentes.

El KEYNOTE 407 se ha diseñado implementado para averiguar si otra estrategia de tratamiento con inmunoterapia (mediante un inhibidor de la molécula de muerte programada) puede mejorar el balance de beneficios y riesgos, al añadirlo a la quimioterapia estándar.

OBJETIVO: Comparar la supervivencia libre de progresión y supervivencia global al añadir frente a no añadir Pembrolizumab a la quimioterapia basada en platino en pacientes en Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico de histología escamosa, no tratados previamente.

MÉTODOS: Ensayo aleatorizado, controlado, multicéntrico, doble ciego, estratificado por estatus en la expresión de PD-L1 <1% o PD-L1 >1% de las células tumorales. Se incluyó a 559 pacientes con CPNM metastásico de histología no tratado previamente, para recibir 200 mg de pembrolizumab o placebo de solución salina hasta por 35 ciclos; todos los pacientes también recibieron carboplatino y paclitaxel o [nab]-paclitaxel (unido a nanopartículas de albúmina), durante los primeros 4 ciclos. Los criterios de valoración primarios fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

RESULTADOS: En una mediana de seguimiento de 7,8 a 9,5 meses, se evaluaron 278 pacientes con QMT+Pembrolizumab frente a 281 con QMT+Placebo. Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación GRADE de la validez de las evidencias en el **suplemento 2**.

1º Progresión de enfermedad o muerte [en 7,8 meses]: En 7,8 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 55,03% (47,39%-63,17%) con QMT+Pembrolizumab frente al 76% con QMT+Placebo; HR 0,56 (0,45-0,7); **NNT 5 (3 a 8) en 7,8 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 7,8 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 4,9 meses de *tiempo medio de Supervivencia libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 1 mes (31 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 1,9 meses de *tiempo con evento, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 5, encontramos que, de cada 5 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 7,8 meses si los cinco se tratan con la intervención, mientras que sufrirá el evento a los 3 meses si los cinco se tratan con el control; **b)** 2 no tendrá el evento en 7,8 meses ni siquiera con el control; y **c)** 2 tendrán el evento tras 3 meses con la intervención y con el control.

Análisis de subgrupos: Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el Subgrupo con PD-L1 <1%, en el Subgrupo con PD-L1 de 1 a 49%, y en el Subgrupo con PD-L1 >50%, con NNTs similares en los tres casos a la cohorte completa.

2º Mortalidad global [en 9,5 meses]: En 9,5 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el 29,98% (23,88%-37,71%) con QMT+Pembrolizumab frente al 42,7% con QMT+Placebo; HR 0,64 (0,49-0,85); **NNT 8 (5 a 20) en 9,5 meses.** La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 9,5 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 7,6 meses de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 0,6 meses (18 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)* gracias a la intervención; y **c)** 1,3 meses de *tiempo de mortalidad, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 8, encontramos que, de cada 8 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 9,5 meses si los ocho se tratan con la intervención, mientras que sufrirá el evento muerte a los 4,5 meses si los ocho se tratan con el control; **b)** 5 no tendrán el evento muerte en 9,5 meses ni siquiera con el control; y **c)** 2 tendrán el evento muerte tras 5,5 meses con la intervención y con el control.

Análisis de subgrupos: Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el Subgrupo con PD-L1 <1% y en el Subgrupo con PD-L1 de 1 a 49%, con NNTs similares a la cohorte completa. No se encontró diferencia en el Subgrupo con PD-L1 > 50%.

3º Efectos adversos:

En los efectos adversos grado 3, 4 o 5 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el 68-70% de ambos grupos. Tampoco en el 3% en ambos grupos en la Mortalidad relacionada con algún efecto adverso atribuible al tratamiento. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

CONCLUSIONES del/la evaluador/a y de la Oficina Eval Mtos: En pacientes de 64 años [29-88] con Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico de histología escamosa, tratados con QMT+Pembrolizumab vs QMT+Placebo, después de 7,8 a 9,5 meses de seguimiento medio:

1º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Pembrolizumab frente a Placebo en:

a) Progresión de enfermedad o muerte, con un **NNT 5 (3 a 8) en 7,8 meses** y una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* de **31 días en 7,8 meses**. [Validez Alta-Moderada].

b) Mortalidad global, con un **NNT 8 (5 a 20) en 9,5 meses** y una *Prolongación del Tiempo medio de Supervivencia (PtS)* de **18 días en 9,5 meses** [Validez alta].

2º No encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en:

Efectos adversos de grado 3, 4 ó 5, con un 68-70% en ambos grupos [Validez Alta-Moderada].

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1a: Pacientes de 64 años [29-88] con Cáncer de pulmón de células no pequeñas, escamosas y metastásico, no tratados previamente.

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con	
Intervención	Control

ECA KEYNOTE 407, Mediana de seguimiento 7,8 a 9,5 meses	QMT + Pembrolizumab	QMT + Placebo	Medidas del efecto, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores		
	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)

COHORTE COMPLETA

	QMT + Pembrol, n= 278	QMT + Plac, n= 281			
Mortalidad global, a los 9,5 m	29,98% (23,88%-37,71%)	42,7%	0,64 (0,49-0,85)	12,72% (4,99% a 18,82%)	8 (5 a 20)
Progresión o muerte, a los 7,8 meses	55,03% (47,39%-63,17%)	76%	0,56 (0,45-0,7)	20,97% (12,83% a 28,61%)	5 (3 a 8)

30	43
55	76

Subgrupo con PD-L1 < 1%

	QMT + Pembrol, n= 95	QMT + Plac, n= 99			
Mortalidad global, a los 9,5 m	30,1% (19,99%-43,74%)	44,4%	0,61 (0,38-0,98)	14,3% (0,66% a 24,41%)	7 (4 a 152)
Progresión o muerte, a los 7,8 meses	53,63% (41,21%-66,96%)	67,7%	0,68 (0,47-0,98)	14,07% (0,74% a 26,49%)	7 (4 a 135)

30	44
54	68

Subgrupo con PD-L1 de 1 a 49%

	QMT + Pembrol, n= 103	QMT + Plac, n= 104			
Mortalidad global, a los 9,5 m	27,63% (18,48%-39,99%)	43,3%	0,57 (0,36-0,9)	15,67% (3,31% a 24,82%)	6 (4 a 30)
Progresión o muerte, a los 7,8 meses	49,24% (37,63%-62,04%)	70,2%	0,56 (0,39-0,8)	20,96% (8,16% a 32,57%)	5 (3 a 12)

28	43
49	70

Subgrupo con PD-L1 ≥50%

	QMT + Pembrol, n= 73	QMT + Plac, n= 73			
Mortalidad global, a los 9,5 m	28,74% (17,79%-44,14%)	41,1%	0,64 (0,37-1,1)	12,36% (-3,04% a 23,31%)	8 (4 a -33)
Progresión o muerte, a los 7,8 meses	40,39% (28,51%-55,56%)	75,3%	0,37 (0,24-0,58)	34,91% (19,74% a 46,79%)	3 (2 a 5)

35	35
40	75

Tabla nnt-2a: Pacientes de 64 años [29-88] con Cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosas y metastásico, no tratados previamente.

ECA KEYNOTE 407, Mediana de seguimiento 7,8 a 9,5 meses	QMT + Pembrolizumab, n= 278	QMT + Placebo, n= 281	Calculos por incidencias acumuladas			
	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Respuesta completa	4/278 (1,44%)	6/281 (2,14%)	0,67 (0,19-2,36)	-0,7% (-3,18% a 1,9%)	-144 (53 a -31)	9,03%
Respuesta parcial	157/278 (56,47%)	102/281 (36,3%)	1,56 (1,29-1,87)	20,18% (12,32% a 28,41%)	5 (4 a 8)	99,76%

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC

Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con

Intervención Control

2 **2**

56 **36**

Efectos adversos (EA), en grados de 1 (asintomático o síntomas leves) a 5 (muerte relacionada con algún EA)

Muerte relacionada con algún EA	23/278 (8,27%)	18/281 (6,41%)	1,29 (0,71-2,34)	-1,87% (-6,28% a 2,61%)	-54 (38 a -16)	13,28%
Muerte relacionada con algún EA atribuible al fármaco	10/278 (3,6%)	6/281 (2,14%)	1,68 (0,62-4,57)	-1,46% (-4,4% a 1,66%)	-68 (60 a -23)	17,79%
EA grado 3, 4 ó 5 (*)	194/278 (69,78%)	191/281 (67,97%)	1,03 (0,92-1,15)	-1,81% (-9,47% a 5,81%)	-55 (17 a -11)	6,72%
Neutropenia, grado 3, 4 ó 5 (*)	63/278 (22,66%)	69/281 (24,56%)	0,92 (0,68-1,24)	1,89% (-5,12% a 8,94%)	53 (11 a -20)	7,59%
Anemia, grado 3, 4 ó 5 (*)	43/278 (15,47%)	57/281 (20,28%)	0,76 (0,53-1,09)	4,82% (-1,52% a 11,19%)	21 (9 a -66)	31,77%
Trombocitopenia, grado 3, 4 ó 5 (*)	19/278 (6,83%)	18/281 (6,41%)	1,07 (0,57-1,99)	-0,43% (-4,67% a 3,85%)	-233 (26 a -21)	3,95%
Diarrea, grado 3, 4 ó 5 (*)	11/278 (3,96%)	6/281 (2,14%)	1,85 (0,69-4,94)	-1,82% (-4,82% a 1,38%)	-55 (72 a -21)	24,01%

7	7
3	3
69	69
24	24
18	18
7	7
3	3

(*) **Grado 3:** Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama). **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.

Tabla t-1 [PFS, 7,8m]: Cálculo del "Tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (tSLEv) por las áreas bajo las curvas

En un área de: 7,8 meses	Pembro + QMT, n= 278	QMT, n= 281		
	Media tSLEv, meses	Media tSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
Suupervivencia libre de enfermedad (radiográficamente)	5,89	4,87	1,02	31,1

Abreviaturas: tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD		
Pembro + QMT, n= 278	QMT, n= 281	
Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	Prolongación de la Mediana SLEv meses
6,4	4,8	1,6

	meses		días
Resto de t sin éxito	1,91	24,5%	58
PtSLEv por la intervención	1,02	13,1%	31
tSLEv sin la intervención	4,9	62,5%	148
	7,80		237

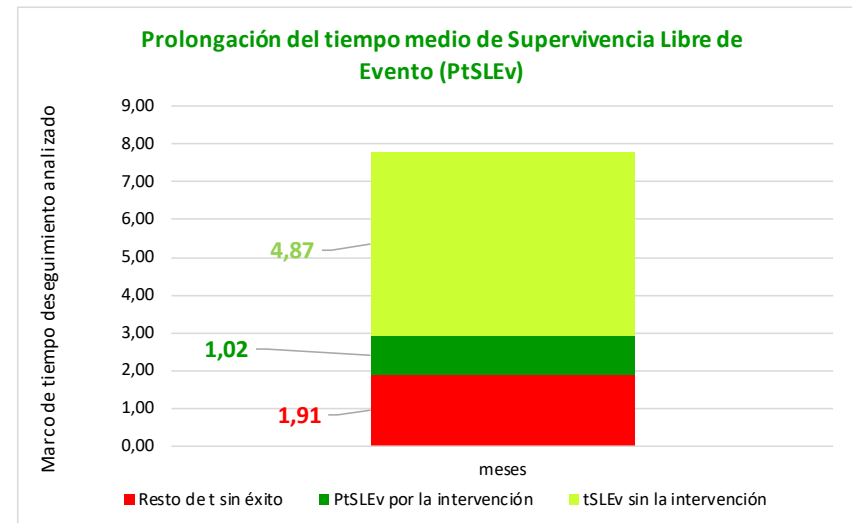
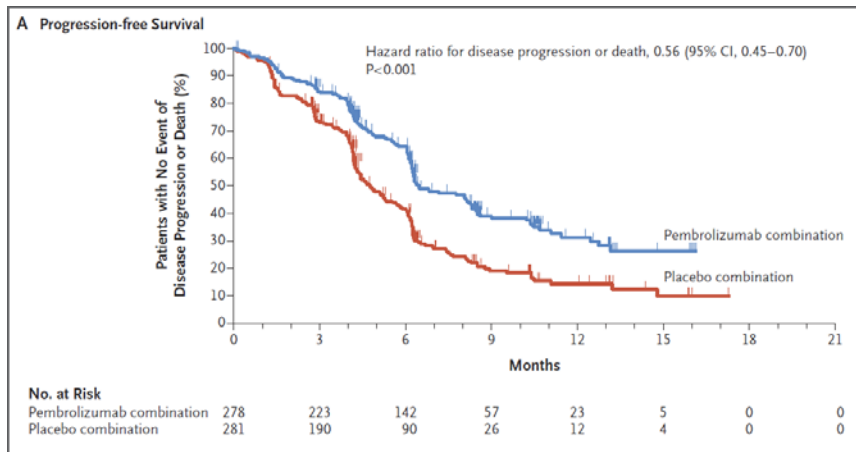


Tabla t-2 [OS, 9,5m] : Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia"(tS) por las áreas bajo las curvas

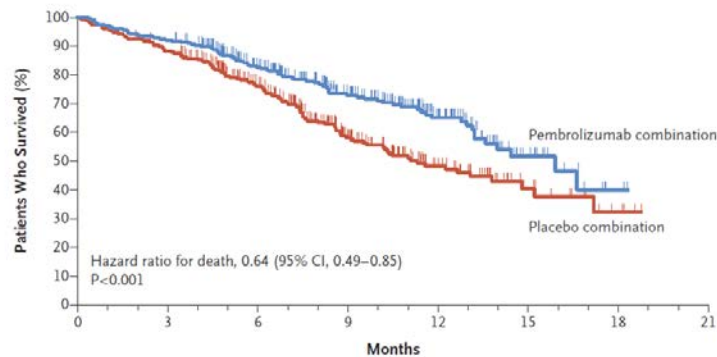
En un área de: 9,5 meses	Pembro + QMT, n= 278	QMT, n= 281		
	Media tS, meses	Media tS; meses	Dif Medias = PtS, meses	Dif Medias = PtSEv, días
Supervivencia global	8,22	7,62	0,60	18,3

Abreviaturas: tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia.

MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL		
Pembro + QMT, n= 278	QMT, n= 281	
Mediana de S meses	Mediana de S meses	Prolongación de la Mediana S meses
15,9	11,3	4,6

	meses		días
Resto de t sin éxito	1,28	13,5%	39
PtS por la intervención	0,60	6,3%	18
tS sin la intervención	7,6	80,2%	232
	9,50		289

A Overall Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21
Pembrolizumab combination	278	256	188	124	62	17	2	0
Placebo combination	281	246	175	93	45	16	4	0

Tiempo medio de supervivencia y Prolongación del tiempo medio de supervivencia

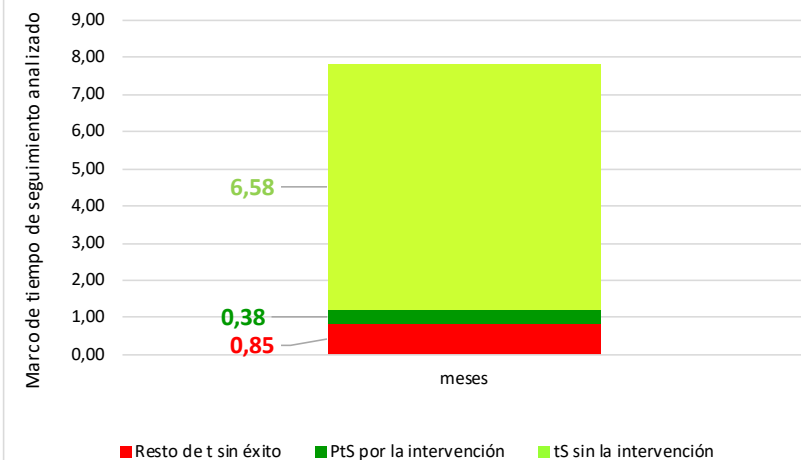


Tabla t-3 [PFS-OS, 7,8 m]: Diferencias en la distribución de "Tiempo medio de Supervivencia vivido SIN evento, vivido CON evento, y de Mortalidad"

En un área de:	Pembro + QMT, n= 278	QMT, n= 281
7,8 meses	Media, meses con Pembro + QMT, n= 278	Media, meses con QMT, n= 281
tS vivido SIN evento	5,89	4,87
tS vivido CON Evento	1,06	1,71
t de Mortalidad	0,85	1,22
Total t analizado	7,8	7,8

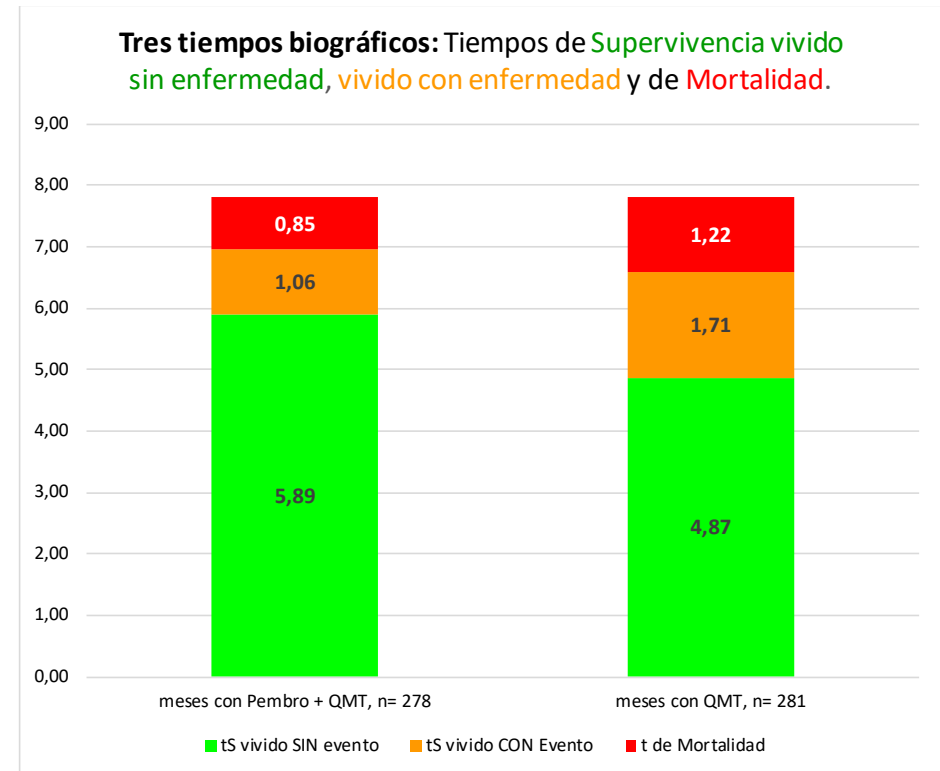


Gráfico g-1: Cruce de PtSEv x Rg 1 en Suervencia Libre de Progresión a los 7,8 meses

NNT	5,0	2	1	2	20181122-ECA KN-407 8m, CPCNP-esc-met QM						
					Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizu						
	meses	meses de los 5 del grupo Interv	meses de los 5 del grupo Contr								
Resto de t sin éxito	1,91	10	15								
PtSEv por la intervención	1,02	29	24								
tSEv sin la intervención	4,87										
	7,80	39	39								
		23	16								
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	6,1	8,8	NOTA: puede representarse llegando los 5 pacientes, a los 7,8 meses								
Supervivencia Libre de Progresión											
Pembro + QMT, n= 278											
QMT, n= 281											
		Intervención			Control						
		Personas			Personas						
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Meses	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
		Personas			Personas						
		Intervención			Control						

En 7,8 meses por HR			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
49,14%	70%	21%	4,8
destinos NNT	2,3	1,0	1,4

Gráfico g-2: Cruce de PtS x Rg 1 en Suervencia Global a los 9,5 meses

NNT	8,0	2	1	5	20181122-ECA KN-407 8m, CPCNP-esc-met QMT4c [Pembr vs PI], Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus Chemo
meses		meses de los 8 del grupo Interv	meses de los 8 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	1,28	10	15		
PtSLEv por la intervención	0,60	66	61		
tSLEv sin la intervención	7,62				
	9,50	76	76		
		57	48		
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	8,8	13,5			NOTA: puede representarse llegando los 8 pacientes, a los 9,5 meses

Supervivencia global

Pembro + QMT, n= 278

QMT, n= 281

En 7,8 meses por HR

RA interv	RA contr	RAR	NNT
29,98%	43%	13%	7,9
destinos NNT	2,4	1,0	4,505

