

**PROTOCOLO DE USO DE PEMBROLIZUMAB EN  
CONDICIONES DISTINTAS A LAS DE LA FICHA  
TÉCNICA (DOSIFICACIÓN POR KG DE PESO) EN  
LAS INDICACIONES APROBADAS**

**Versión 02/06/2023**

**Elaborado por: Servicios de Farmacia Hospitalaria y de Hematología y  
Oncología Médica del Hospital General Universitario  
Morales Meseguer**

**Aprobado por: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica  
Consejería de Salud – Región de Murcia  
2 de junio de 2023**

**Código: CRFT/PRO/DUR/FIA/062023**

---

## **1. Autores**

---

### **Francisco Ayala de la Peña.**

Servicio de Hematología y Oncología Médica.

### **José Antonio Macías Cerrolaza.**

Servicio de Hematología y Oncología Médica.

### **José Carlos Titos.**

Servicio de Farmacia Hospitalaria.

### **Marta Zafra Poves.**

Servicio de Hematología y Oncología Médica.

## **2. Introducción e importancia clínica**

---

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado dirigido frente a PD-1 (receptor de la muerte celular programada-1), cuya actividad ha sido demostrada en múltiples neoplasias, con beneficios establecidos en supervivencia global y supervivencia libre de progresión o recaída, bien en monoterapia o bien en combinación con otros fármacos (inmunoterapia, fármacos anti-diana, quimioterapia sistémica).

## **3. Objetivo**

---

El objetivo de este protocolo es adoptar la pauta de dosificación de pembrolizumab basada en el peso corporal del paciente en lugar de la pauta actualmente establecida en la ficha técnica de dosis fija. Para ello, se tiene en cuenta su equivalencia farmacocinética y farmacodinámica, la generación de ahorro y el hecho de que ha sido la pauta utilizada de forma estándar hasta el cambio de la ficha técnica de todas las indicaciones, a pesar de que algunas de ellas fueron establecidas por estudios que utilizaban la dosificación basada en el peso corporal.

Este protocolo propone, teniendo en cuenta la equivalencia de dosificaciones y la reducción de costes esperable, la adopción de la pauta de 2 mg/kg/3 semanas (con una dosis máxima total de 200 mg) para todas las indicaciones aprobadas del fármaco, excepto en pacientes en los que el peso exceda la dosis total de 200 mg iv.

Dada la reciente aprobación también en ficha técnica de la dosificación de 400 mg/42 días iv como pauta alternativa, se propone así mismo la posibilidad de valoración individual del uso de la pauta 4 mg/kg/6 semanas (con una dosis máxima total de 400 mg) a partir de la tercera dosis del fármaco en pacientes estables clínicamente y sin toxicidad previa relevante en los que el pembrolizumab se utilice en monoterapia.

#### **4. Criterios de inclusión y exclusión**

---

- Criterios para el uso de dosificación basada en el peso corporal:
- ✓ Indicaciones autorizadas y financiadas en fecha de aprobación del protocolo:
  1. Melanoma
    - En monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.
    - En monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma en estadio III y con afectación de los ganglios linfáticos que hayan sido sometidos a resección completa.
  2. Cáncer de pulmón no microcítico
    - En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS)  $\geq 50\%$  sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.
    - En combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.
    - En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM escamoso metastásico en adultos.
    - En monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS  $\geq 1\%$  y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo.
  3. Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

- En monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello metastásico o recurrente irresecable en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS)  $\geq 1$ .

#### 4. Carcinoma de células renales

- En monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con carcinoma de células renales con aumento del riesgo de recidiva después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas.

#### 5. Cáncer colorrectal

- En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR) en adultos.

#### 6. Cáncer de mama triple negativo

- En combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo localmente recurrente irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 10$  y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

- ✓ Dosificación cada tres o cada seis semanas.
- ✓ Peso corporal inferior a 100 kg.
- ✓ Uso del fármaco en condiciones de práctica clínica habitual, fuera de ensayo clínico.
- Si se financian nuevas indicaciones se valorará la inclusión en el protocolo teniendo en cuenta la evidencia disponible en ese momento.

### **5. Esquema de tratamiento a emplear**

---

- Pembrolizumab 2 mg/kg/3 semanas por vía intravenosa, con una dosis total máxima de 200 mg/3 semanas.

- En aquellos pacientes que estén recibiendo pembrolizumab en monoterapia y con una situación estable en cuanto a toxicidad y evolución de la neoplasia, es posible la indicación por el médico del paciente, tras consideración individual, de la administración a intervalos más largos: 4 mg/kg/6 semanas, con dosis total máxima de 400 mg/6 semanas.

## **6. Eficacia y seguridad**

---

Las primeras aprobaciones de pembrolizumab para melanoma y cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) incluían en ficha técnica la dosis de 2 mg/kg/21 días por vía intravenosa. A partir de los resultados del estudio KEYNOTE-024 de pembrolizumab en primera línea de CNMP la dosis aprobada en ficha técnica fue una dosis fija de 200 mg/21 días iv. Posteriormente, se obtuvo autorización para cambiar de forma retrospectiva la dosificación a dosis fija de 200 mg para todas las indicaciones del fármaco.

Las evaluaciones farmacodinámicas de pembrolizumab, basadas en la producción de IL-2 por células T, han mostrado que la saturación plena se alcanza a dosis de 1 mg/kg<sup>1</sup>. Algunos modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos han demostrado la ausencia de relación entre el aumento de dosis de pembrolizumab y la respuesta objetiva al tratamiento en el melanoma en el rango de 1 a 10 mg/kg/21 días. Si bien, la relación entre la respuesta objetiva y el beneficio en supervivencia no puede considerarse como establecida, estos modelos conducen a la conclusión de que la dosis de 2 mg/kg/21 días está cercana o alcanza la máxima respuesta<sup>2</sup>.

Se ha demostrado, por otra parte, una reducción del aclaramiento de pembrolizumab con el tiempo que hace pensar que las dosis repetidas de 2 mg/ kg podrían estar incluso por encima de lo necesario<sup>3</sup>. De acuerdo con estos datos, la dosis establecida para los estudios fase II de pembrolizumab fue la de 2 mg/kg/21 días y con esa pauta se realizaron los estudios clínicos (KEYNOTE-001 y 010) que condujeron a la aprobación de la indicación para melanoma y CNMP.

El análisis de datos farmacocinéticos, incluyendo estudios más recientes en cáncer urotelial y cáncer de cabeza y cuello, han mostrado también que las dosis de 200 mg y de 2 mg/kg generan una exposición similar

al fármaco sin ventajas de una frente a otra en cuanto a la variabilidad farmacocinética, lo que sugiere su equivalencia<sup>4</sup>.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Fármacos de Canadá (CADTH) ha revisado recientemente la dosificación de inmunoterapia oncológica<sup>5</sup>, con la conclusión de que para pembrolizumab no hay diferencias ni clínicas ni farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre la dosis fija de 200 mg/21 días y la dosis de 2 mg/kg de peso/21 días. La dosificación por peso, teniendo en cuenta la equivalencia a la dosis fija y que reduce el gasto innecesario en fármaco, ha sido adoptado como política general por el sistema nacional de salud canadiense.

La CADTH realizó también simulaciones farmacocinéticas que muestran un comportamiento similar de la dosis fija de 400 mg/6 semanas y la dosis de 4 mg/kg/6 semanas en distintos rangos de peso corporal<sup>5</sup>. Teniendo en cuenta esos datos, la dosis basada en el peso podría ser utilizada también a intervalos más largos (cada 6 semanas).

Posteriormente, ha sido aprobada por la EMA y por la FDA la dosis fija de 400 mg/6 semanas, recogida en ficha técnica para las indicaciones en las que el fármaco se usa en monoterapia, basándose en datos de equivalencia farmacocinética y farmacodinámica (ocupación del receptor 95-97%). Esta dosificación puede disminuir la frecuentación de pacientes estables, que pueden ser seguidos telefónicamente, especialmente durante los picos de la pandemia por COVID-19<sup>6</sup>.

## **7. Coste**

---

La adopción de dosis fija de anticuerpos monoclonales ha sido objeto de evaluación farmacoeconómica en diversos trabajos, generalmente con un enfoque de impacto presupuestario. Así, un estudio francés calculó un impacto presupuestario anual de más de 55 millones de euros por el cambio de dosis de pembrolizumab y nivolumab si no se acompañaba de modificaciones sustanciales en el precio del fármaco<sup>7</sup>. Y en EEUU el impacto calculado solo en la indicación de cáncer no microcítico de pulmón sobrepasó los 800 millones de dólares<sup>8</sup>.

La obtención de estos niveles de ahorro probablemente implique medidas de aprovechamiento de viales, que pueden ser puestas en marcha

sin problemas en caso necesario mediante la concentración de los tratamientos con pembrolizumab en determinados días de la semana.

Tras el análisis de costes en el hospital de las diferentes dosis por peso, se observó que el ahorro en el coste se produce en los pesos por debajo de 100kg respecto a la dosificación por dosis fija.

## 8. Bibliografía

---

<sup>1</sup> Elassaiss-Schaap J, Rossenu S, Lindauer A et al. Using model-based “Learn and Confirm” to reveal the pharmacokinetics-pharmacodynamics relationship of pembrolizumab in the KEYNOTE-001 trial. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017; 6:21-28.

<sup>2</sup> Chatterjee MS, Elassaiss-Schaap J, Lindauer A et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of tumor size dynamics in pembrolizumab-treated advanced melanoma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017; 6:29-39.

<sup>3</sup> Renner A, Burotto M, Rojas C. immune checkpoint inhibitor dosing: can we go lower without compromising clinical efficacy? *JCO Global Oncol* 2019; DOI <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00142>

<sup>4</sup> Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer* 2017; 5:43

<sup>5</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH technology review: optimal use 360 report: dosing and timing of immuno-oncology drugs. Published online November 2019.

<sup>6</sup> Goldstein DA. Weight-based dosing of pembrolizumab every 6 weeks in the time of COVID-19. *JAMA Oncol* 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2493

<sup>7</sup> Bayle A, Besse B, Annereau M, Bonastre J. Switch to anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD-1) fixed dose regimen: What is the economic impact? *Eur J Cancer* 2019; 113: 28-31.

<sup>8</sup> Goldstein D, Gordon N, Davidescu M et al. A pharmacoeconomic analysis of personalized dosing vs fixed dosing of pembrolizumab in firstline PD-L1-positive non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(11):djx063.