

Pembrolizumab, ¿dosis fija o ajustada por peso? Una decisión nada trivial

GEA NAVARRETE S, MONTESINOS ORTÍ S, PRIETO CASTELLÓ M, SOLER COMPANY E

Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova-Llíria. Valencia (España)

Fecha de recepción: 21/11/2021 - Fecha de aceptación: 22/11/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20220004000020>

Sr. Director:

En los últimos años, las terapias antineoplásicas han sufrido una revolución con la llegada de la inmunoterapia. La incorporación de los inhibidores del punto de control inmunitario al arsenal terapéutico ha supuesto un avance para el tratamiento de diversos tipos tumorales y un aumento de la supervivencia de los pacientes, pero también un impacto económico considerable. Es necesario, por tanto, buscar la máxima eficiencia alcanzando un equilibrio entre la efectividad de los tratamientos y la optimización de los recursos.

En el carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), el tratamiento se ha basado durante décadas en la combinación de un doblete de quimioterapia basado en platino¹. En el ensayo KEYNOTE-010² se evaluó el inhibidor del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) pembrolizumab a dosis de 2 mg/kg de peso corporal cada tres semanas y de 10 mg/kg cada tres semanas en segunda línea de CPNM. Tras su publicación, pembrolizumab se convirtió en un nuevo estándar de tratamiento en segunda línea en pacientes con CPNM, recibiendo en 2016 la autorización para dicha indicación con una dosificación ajustada al peso de 2 mg/kg.

En 2018, tras la publicación del ensayo KEYNOTE-024³ se aprobó también la indicación en primera línea de CPNM, y la autorización de comercialización para pembrolizumab se modificó de una dosificación basada en el peso a una dosificación fija, primero por la Food and Drug Administration (FDA) y posteriormente por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Concretamente la dosis de 2 mg/kg cada tres semanas se cambió a una dosis fija de 200 mg con la misma frecuencia. Esta modificación de la dosificación se llevó a cabo basándose en modelos y simulación de las relaciones dosis/exposición, sin haberse realizado nuevos ensayos clínicos que comparasen directamente la eficacia y seguridad de estos diferentes regímenes de dosificación⁴. En España nos encontramos que tanto en ficha técnica⁵ como en el Informe de Posicionamiento Terapéutico⁶, se describe que no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia y en la seguridad entre las dosis de 200 mg cada tres semanas y de 2 mg/kg cada tres semanas. Sin embargo, y sin mayor explicación, la dosificación recomendada en la ficha técnica es la de 200 mg cada tres semanas.

Para calcular el impacto presupuestario que supone esta variación en la dosificación, realizamos un estudio retrospectivo en nuestro departamento de salud, que cuenta con aproximadamente 310.000 habitantes. Recogimos los datos de todos los pacientes en tratamiento con dosis fija de pembrolizumab con CPNM durante un año, incluido el peso. Calculamos el coste tomando el precio de venta del laboratorio de los viales de Keytruda® 100mg/4ml y comparamos los costes reales anuales y los costes hipotéticos al ajustar la dosis al peso corporal de los pacientes, asumiendo un aprovechamiento completo de los viales. El coste total real del tratamiento con pembrolizumab anual con la dosificación fija fue de 1.741.773,44 € y el coste total si se ajustara al peso corporal de los pacientes supondría 1.204.212,97 €. En cuanto a los costes por paciente, el coste anual

medio por paciente con dosificación fija fue de 33.495,64 € y el coste anual medio por paciente calculado para dosis ajustada al peso corporal habría sido de 23.157,94 €.

Por tanto, la utilización de la dosificación por peso habría supuesto un ahorro de 537.560,47 € anuales sin verse alteradas la efectividad, seguridad o confortabilidad del tratamiento, lo que supone un ahorro del 31%, calculado sobre el supuesto de un aprovechamiento total de los viales, teniendo en cuenta que la estabilidad del vial abierto es de 24 horas y la del fármaco diluido en solución salina fisiológica de 96 horas⁵.

Con esta carta queremos poner de manifiesto que a pesar de que las agencias reguladoras aprueban ambas formas de dosificación, tanto el IPT como la ficha técnica recomiendan, sin justificación alguna en lo que se refiere a eficacia y seguridad, la dosificación fija respecto a la ajustada por peso. Sin embargo, recomendar una dosis fija de 200 mg incrementa en más del 30% el impacto presupuestario de un tratamiento que de por sí supone un elevado coste sanitario. Por tanto, es responsabilidad tanto del médico prescriptor como del farmacéutico responsable de las terapias oncológicas del Servicio de Farmacia, el utilizar la dosificación por peso, fomentando así el uso óptimo de los recursos sanitarios, siempre limitados.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Monirul S, Rigal M, Chouahnia K, Le Jouan M, Apparuit M, Paix A, et al. Budget Impact Analysis of Fixed Dose Versus Weight-Based Dosing Regimen of Nivolumab and Pembrolizumab in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Vaccines* (Basel). 2020;8(4):730.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, 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;387(10027):1540-1550.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Cszi T, Fülop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.
- Goldstein DA, Gordon N, Davidescu M, Leshno M, Steuer CE, Patel N, 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).
- Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. Ficha técnica de Keytruda®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT_1151024001.html.
- Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico no escamoso en primera línea. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-quimioterapia-CPNM.pdf?x15763>.