

**INFORME SEOM DE EVALUACIÓN PARA PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)
EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS
ESCAMOSAS DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE O METASTÁSICO.**

1. RESUMEN

El cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) engloba una variedad de tumores que se originan en el labio, cavidad oral, faringe o laringe. Globalmente es la sexta neoplasia maligna más común en el mundo, representa el 6% de los todos los casos de cáncer y es responsable de aproximadamente el 1-2% de las muertes por cáncer. En España, el cáncer de cabeza y cuello representa el 5% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer en adultos, siendo la sexta neoplasia más frecuente (la quinta en el caso de los hombres) con una incidencia similar a la de la media europea. Más del 90% de los cánceres de cabeza y cuello son carcinomas de células escamosas. El tabaco, el alcohol, el sexo masculino y una edad avanzada son los factores clásicos de riesgo del CCECC. Además, desde hace unos años se conoce que la infección por HPV es un factor etiopatogénico en el carcinoma de orofaringe. Así, el cáncer de orofaringe relacionado con HPV representa una entidad distinta en términos biológicos. El CCECC HPV negativo y el HPV positivo desarrollan cáncer por mecanismos etiopatogénicos distintos. Tienen distintos comportamientos clínicos; el cáncer mediado por HPV tiene mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento. La incidencia del CCECC relacionado con HPV está aumentando.

La tasa de recurrencia en pacientes con tumores en etapas tempranas es del 10-20% y en estadios localmente avanzados llega hasta aproximadamente el 50%. Esta población incluye tanto a los pacientes con recurrencia o persistencia local como aquellos que desarrollan metástasis a distancia. Además, aproximadamente un 10% de los pacientes debuta con enfermedad metastásica. En estas situaciones clínicas sólo un limitado porcentaje de pacientes pueden ser tratados con intención curativa, el resto que es la mayoría recibe tratamiento sistémico paliativo. En la primera línea de tratamiento del CCECC recurrente o metastásico (R/M), el tratamiento con cetuximab combinado con cisplatino/carboplatino y con 5-fluorouracilo seguido de mantenimiento con cetuximab (el régimen "EXTREME") había demostrado los mejores resultados hasta la fecha, con una mediana de supervivencia de 10,1 meses. Este ensayo fase III no había sido superado por ninguna otra terapia hasta la fecha.

El ensayo fase III Keynote-048 randomizó pacientes con CECC R/M sin tratamiento previo para enfermedad avanzada clasificando a los pacientes en función de la expresión de PD-L1 por las células tumorales y las células inmunes peritumorales (CPS). Dicho estudio demuestra la superioridad de pembrolizumab en población CPS ≥ 1 y de pembrolizumab combinado con quimioterapia sobre el esquema EXTREME en supervivencia global. El 10 de junio de 2019 la FDA aprobó pembrolizumab para el tratamiento en primera línea de pacientes con CCECC R/M irresecable: en combinación con platino y fluorouracilo (5-FU) para todos los pacientes y en monoterapia en aquellos que expresen PD-L1 CPS ≥ 1 . El 18 de octubre de 2019, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió la Opinión positiva del CHMP a la aprobación de la nueva

indicación de pembrolizumab, en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo (5-FU), para el tratamiento de primera línea del CCECC R/M irresecable en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 . Opinión ratificada por la Comisión Europea el 14 de noviembre de 2019.

2. **TÍTULO:** Pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico.

3. **FECHA DE EVALUACIÓN:** Marzo 2020

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO.

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/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente a la proteína de muerte celular programada 1 (PD1), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico (CCECC r/m), en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo (5-FU), para el tratamiento de primera línea del CCECC R/M irresecable en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

4.1.5. Laboratorio

MSD (Merck Sharp and Dohme de España)

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

- Anatomical main group L -Agente neoplásico e inmunomodulador Therapeutic subgroup. L01-Citostáticos
- Pharmacological subgroup:L01X-otros citostáticos
- Chemical Group: L01XC- Anticuerpo monoclonal
- Chemical Substance: L01XC18-Pembrolizumab 4

4.1.7. Vía de administración

Mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas

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

Pembrolizumab se administrará en un hospital bajo la indicación y control de un médico experimentado

4.1.9. Presentaciones y precios.

Pembrolizumab está disponible en viales de 50 mg como polvo liofilizado para solución para infusión.

Después de la reconstitución la solución contiene 25 mg de pembrolizumab por cada ml.

También está disponible en viales de 100 mg como concentrado para solución para perfusión. Los viales son de 4 ml y cada ml contiene 25 mg de pembrolizumab.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une al receptor PD-1 (muerte celular programada 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 tanto en las células presentadoras de antígenos como en células tumorales u otras células en el microambiente tumoral.

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

Pembrolizumab ha sido aprobado para el tratamiento de distintos tumores por diferentes agencias reguladoras:

Nota inicial: las aprobaciones de la FDA (Food and Drug Administration) condicionadas a la expresión del biomarcador PD-L1 medido como CPS (combined positive score) o TPS (tumor proportion score) exigen que la determinación sea realizada por un test aprobado por la FDA.

Cabeza y cuello:

FDA:

- El 5 de Agosto de 2016, La FDA aprobó Pembrolizumab para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico en pacientes que hayan progresado durante o tras el tratamiento con quimioterapia basada en platino.

- El 10 de junio de 2019 la FDA aprobó pembrolizumab para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CCECC) metastásico o recurrente irresecable. En combinación con platino y fluorouracilo (5-FU) para todos los pacientes y en monoterapia en aquellos que expresen PD-L1 CPS ≥ 1 .

EMA:

- El 7 de Septiembre de 2018, La EMA aprobó pembrolizumab para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) igual o superior al 50% y que progresen durante o después de quimioterapia basada en platino.

- El 26 de Noviembre de 2019, la EMA aprobó pembrolizumab, en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo (5-FU) Está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) metastásico o recurrente irresecable en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1

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

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

La dosis recomendada de pembrolizumab es de 200 mg, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas

Forma de administración

Pembrolizumab se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. Pembrolizumab no se debe administrar como inyección intravenosa rápida (bolus).

Los pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta progresión o toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (por ej., un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la

enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad. Es planteable discontinuar tratamiento tras 24 meses de administración. En los pacientes en los que se alcanza respuesta completa es planteable discontinuar tratamiento si se han administrado, al menos, 24 semanas de tratamiento.

Pruebas de PD-L1 en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

Se debe seleccionar a los pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello para el tratamiento, de acuerdo a la expresión tumoral de PD-L1 confirmada mediante una prueba validada según score CPS

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

Pembrolizumab se administra por vía intravenosa y, por lo tanto, tiene una biodisponibilidad inmediata y completa

4.2.4.2. Distribución

De forma coherente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño (~7,5 l; CV: 20%). Como se esperaba de un anticuerpo, pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.

4.2.4.3. Metabolismo

Pembrolizumab se cataboliza mediante vías inespecíficas; el metabolismo no contribuye a su eliminación

4.2.4.4. Eliminación

El aclaramiento sistémico de pembrolizumab es de ~0,2 l/día (CV: 37%) y la semivida terminal ($t_{1/2}$) es de ~25 días (CV: 38%)

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO, la magnitud del beneficio clínico (MCBS) en este estudio de pembrolizumab en CCECC R/M debe medirse para la población total y para los subgrupos preespecificados de distinta expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1 , CPS ≥ 20) y se podría categorizar dentro del grupo 2.a ("tratamientos no curativos con objetivo principal supervivencia global y rama de tratamiento estándar inferior a 12 meses") La evaluación se realiza para distintos Hazard Ratio asignando la puntuación correspondiente. Al existir una mejoría estadísticamente significativa de la toxicidad G3-4 se sumaría un punto. El sistema de clasificación del beneficio clínico de ESMO llama la atención sobre la precaución a la hora de categorizar resultados de subgrupos, permitiendo su realización en el caso de estar preplanificados como ocurre en el ensayo pivotal.

A continuación exponemos el beneficio MCBS para los distintos subgrupos preplanificados:

Pembrolizumab vs	Platino	PD-L1 CPS >20	MCBS 5
	+ cetuximab		
	+ 5-FU	PD-L1 CPS >1	MCBS 5
		Población global no evaluado por no significativo	
Pembrolizumab+QT vs	Platino	PD-L1 CPS >20	MCBS 4
	+ cetuximab		
	+ 5-FU	PD-L1 CPS >1	MCBS 4
		Población global MCBS 2	

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

5.2.a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

El ensayo clínico que evalúa la eficacia de pembrolizumab en cáncer de cabeza y cuello (CCECC) recurrente/metastásico es el KEYNOTE-048. Es un ensayo de fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado que se llevó a cabo en pacientes con CCECC R/M (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe) considerándose incurables mediante terapias locales. El estudio se diseñó con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab administrado en monoterapia o combinado con quimioterapia en comparación con el estándar de tratamiento en este escenario clínico, el régimen EXTREME. El estudio no se diseñó para realizar comparaciones entre las dos ramas de tratamiento que incluyeron pembrolizumab. Los participantes en el estudio se estratificaron de acuerdo a la expresión en células tumorales (TPS) de PD-L1 (TPS $\geq$ 50% vs TPS<50%), estado de HPV (positivo vs negativo) y estado funcional ECOG (0 vs 1), y a continuación se aleatorizaron a recibir en una proporción 1:1:1 pembrolizumab en monoterapia a dosis de 200 mg cada 3 semanas, pembrolizumab a dosis de 200 mg cada 3 semanas combinado con quimioterapia (cisplatino/carboplatino + 5FU) durante 6 ciclos o el régimen EXTREME (cetuximab + cisplatino/carboplatino + 5FU). (Figura 1)

En el estudio KEYNOTE-048 la variable primaria fue dual, e incluyó la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada mediante criterios RECIST 1.1 por un comité de revisión independiente y ciego (CRIC). Estas variables se testaron para demostrar superioridad de pembrolizumab en monoterapia y de pembrolizumab combinado con quimioterapia sobre el estándar de tratamiento en tres poblaciones: 1) PD-L1 CPS $\geq$ 20, 2) PD-L1 CPS $\geq$ 1, y 3) la población por intención de tratar (ITT).

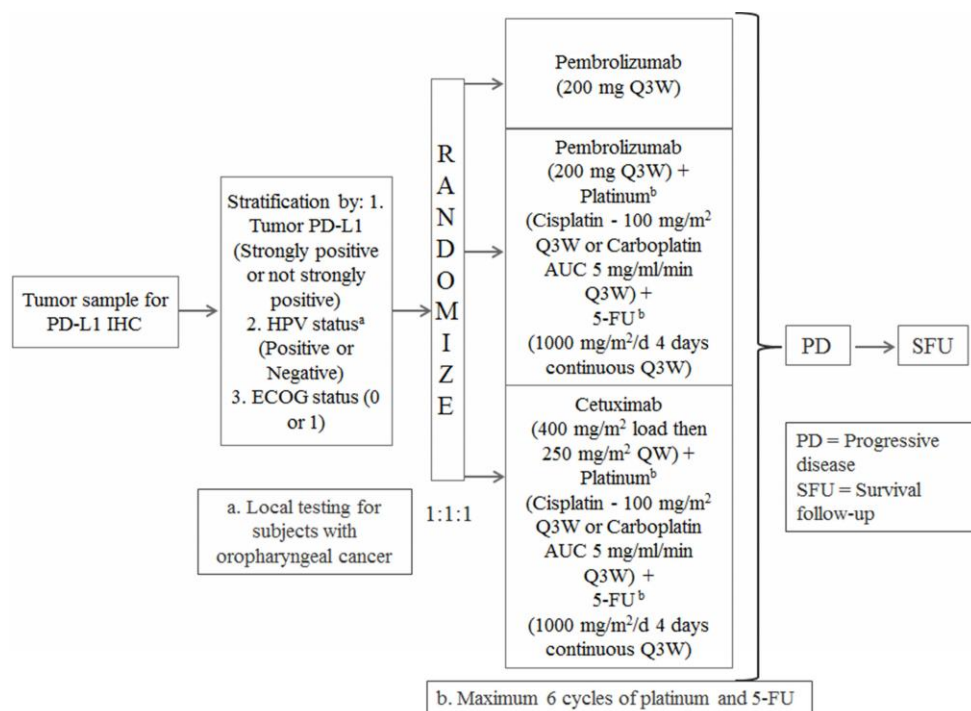


Figura 1. Diseño del estudio KEYNOTE-048

Duración del tratamiento:

Los pacientes podían recibir un máximo de 6 ciclos (infusiones) de los fármacos quimioterápicos (carboplatino, cisplatino y 5FU). Una vez discontinuados el platino y el 5FU, en pacientes con al menos enfermedad estable, se podía continuar con la administración de cetuximab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En caso de toxicidad a lo largo del estudio, los investigadores podían cambiar a los pacientes de cisplatino a carboplatino. Si la dosis de cisplatino se modificaba, antes del cambio el paciente podía iniciar el tratamiento con carboplatino a una dosis de AUC 5 y sería elegible para recibir dos modificaciones adicionales de dosis de carboplatino.

El tratamiento en el estudio se mantuvo hasta que la progresión de la enfermedad fuera verificada por el proveedor central de pruebas de imagen, toxicidad inaceptable, enfermedad intercurrente que no permitiera la administración del tratamiento, decisión del investigador, falta de cumplimiento, embarazo, razones administrativas y, sólo en las ramas con pembrolizumab, hasta que los pacientes hubieran recibido 24 meses de tratamiento.

Aquellos pacientes en las ramas de pembrolizumab que lograran una respuesta completa (RC) podían considerar discontinuar el tratamiento si cumplían con los criterios pre-especificados en el protocolo. Aquellos pacientes que recibieron pembrolizumab y que discontinuaron el tratamiento, por razones distintas a la progresión o la intolerabilidad, tras recibir 24 meses de la medicación o pacientes que alcanzaron una RC y pararon el tratamiento del estudio pudieron, a discreción del investigador, ser elegibles para un retratamiento de un año de duración en caso de experimentar una progresión verificada de manera centralizada.

Si los pacientes de la rama de cetuximab + platino + 5FU requerían una discontinuación del platino o del 5FU por toxicidad, podían mantener el tratamiento con cetuximab sólo. En caso de toxicidad por cetuximab, podían continuar con el tratamiento de quimioterapia sólo.

Evaluaciones del tratamiento

La primera prueba de imagen del estudio se llevó a cabo en la semana 9 tras la fecha de la aleatorización, y a partir de entonces cada 6 semanas o antes si era necesario por razones clínicas. Después de un año las evaluaciones de imagen se realizaron cada 9 semanas.

La progresión de la enfermedad debía verificarse por un proveedor de imagen centralizado previo a la discontinuación de un paciente en el estudio. La lectura local (evaluación del investigador con lectura radiológica local) se utilizó para determinar la elegibilidad y para el manejo de los pacientes.

Objetivos del estudio KEYNOTE-048

Objetivos Primarios

Los siguientes objetivos primarios se evaluaron en (1) PD-L1 CPS ≥ 20 , (2) PD-L1 CPS ≥ 1 y (3) todos los pacientes participantes tanto para pembrolizumab en monoterapia como combinado con quimioterapia comparados con el estándar de tratamiento:

- Comparar la SLP según criterios RECIST 1.1 evaluados por un Comité Radiológico Central (CRIC) en pacientes con CCECC r/m que reciben como tratamiento de primera línea pembrolizumab en monoterapia versus el estándar de tratamiento

- Comparar la SLP según criterios RECIST 1.1 evaluados por un CRIC en pacientes con CCECC r/m que reciben como tratamiento de primera línea pembrolizumab combinado con quimioterapia versus el estándar de tratamiento
- Evaluar la SG en pacientes con CCECC r/m que reciben como tratamiento de primera línea pembrolizumab en monoterapia versus el estándar de tratamiento
- Evaluar la SG en pacientes con CCECC r/m que reciben como tratamiento de primera línea pembrolizumab combinado con quimioterapia versus el estándar de tratamiento

Objetivos secundarios:

- Evaluar la seguridad y el perfil de tolerabilidad de pembrolizumab en monoterapia o combinado con quimioterapia como tratamiento de primera línea en los pacientes con CCECC r/m participantes en el estudio

Los siguientes objetivos secundarios se evaluaron en (1) PD-L1 CPS ≥ 20 , (2) PD-L1 CPS ≥ 1 y (3) todos los pacientes participantes tanto para pembrolizumab en monoterapia como combinado con quimioterapia comparados con el estándar de tratamiento:

- Evaluar la proporción de pacientes libres de progresión a los 6 y 12 meses según criterios RECIST 1.1 evaluados por un CRIC en los pacientes con CCECC r/m participantes en el estudio
- Evaluar la tasa de respuesta objetiva (TRO) según criterios RECIST 1.1 evaluados por un CRIC en los pacientes con CCECC r/m participantes en el estudio
- Evaluar el cambio medio desde el inicio del estudio en el estado de salud global y la calidad de vida en los pacientes con CCECC r/m participantes en el estudio
- Evaluar el tiempo hasta el deterioro en el estado de salud global, la calidad de vida, el dolor y la funcionalidad para tragar en los pacientes con CCECC r/m participantes en el estudio

Objetivos exploratorios:

- Evaluar la duración de la respuesta (DdR) según criterios RECIST 1.1 evaluados por un CRIC en los pacientes con CCECC r/m participantes en el estudio
- Evaluar la TRO, DdR y SLP mediante criterios irRECIST evaluados por un CRIC en los pacientes con CCECC r/m participantes en el estudio
- Evaluar los cambios en las evaluaciones de calidad de vida desde el inicio del estudio en los pacientes con CCECC r/m participantes utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-H&N35
- Caracterizar las utilidades en los pacientes con CCECC r/m participantes en el estudio utilizando el cuestionario EuroQol EQ-5D
- Evaluar los cambios en el uso de analgésicos opioides desde el inicio en los pacientes con CCECC r/m participantes en el estudio en base a la información reportada sobre medicaciones concomitantes complementado con un registro diario de medicamentos para el dolor

- Investigar la relación entre el tratamiento con pembrolizumab y los marcadores predictores de respuesta (por ejemplo: PD-L1, variaciones genéticas, PD-L1 soluble en suero) utilizando muestras de archivo de tejido tumoral y muestras de sangre
- Variaciones genéticas y respuesta al tratamiento(s) administrado(s). Análisis de las variaciones en el genoma humano para evaluar posibles asociaciones con los datos clínicos recogidos en el estudio

El diseño estadístico del estudio fue jerárquico y muy complejo, era necesario que se cumplieran algunos objetivos primarios para continuar el análisis estadístico del resto de objetivos. Se testaron en total 14 hipótesis primarias, 12 de superioridad y 2 de no inferioridad:

- Superioridad de pembrolizumab en monoterapia y de pembrolizumab combinado con quimioterapia, cada una versus cetuximab combinado con quimioterapia (estándar de tratamiento) para SG y SLP en la población CPS $\geq$ 20
- No inferioridad de pembrolizumab combinado con quimioterapia para SG y superioridad de pembrolizumab con quimioterapia para SLP, cada una versus la combinación de cetuximab con quimioterapia en la población total
- No inferioridad de pembrolizumab en monoterapia versus cetuximab combinado con quimioterapia para SG en la población total
- Superioridad de pembrolizumab en monoterapia versus cetuximab combinado con quimioterapia para SG y SLP en la población CPS $\geq$ 1 y en la población total
- Superioridad de pembrolizumab combinado con quimioterapia versus cetuximab combinado con quimioterapia para SG y SLP en la población CPS $\geq$ 1 y SG en la población total.

Se aplicó el método de Maurer and Bretz para controlar el error tipo 1 con un valor de alfa global de 0.025 (unilateral) en todas las hipótesis primarias y los análisis intermedios. Las siguientes 6 hipótesis se testaron en paralelo:

- Superioridad de pembrolizumab en monoterapia versus cetuximab combinado con quimioterapia para SLP y SG en la población CPS $\geq$ 20
- Superioridad de pembrolizumab combinado con quimioterapia versus cetuximab combinado con quimioterapia para SLP y SG en la población CPS $\geq$ 20
- Superioridad de pembrolizumab combinado con quimioterapia versus cetuximab combinado con quimioterapia para SLP en la población total
- No inferioridad de pembrolizumab combinado con quimioterapia versus cetuximab combinado con quimioterapia para SG en la población total

Las restantes 8 hipótesis se testaron de acuerdo con una estrategia de multiplicidad preestablecida si la hipótesis previa con un valor de alfa asignado era positiva

Resultados

La monoterapia con pembrolizumab prolongó significativamente la SG en pacientes con CPS $\geq$ 20 (14,9 frente a 10,7 meses, respectivamente; HR= 0,61; IC del 95%: 0,45-0,83]) y en pacientes con CPS $\geq$ 1 (12,3 frente

a 10,3 meses, respectivamente; HR= 0,78; IC del 95%: 0,64-0,96). En el análisis del grupo de todos los pacientes, independientemente de la CPS, se demostró la no inferioridad de pembrolizumab con respecto a la quimioterapia estándar más cetuximab, con un límite de no inferioridad de 1,2 pero en el análisis final para superioridad, comunicado en ASCO 2019, no se obtuvo beneficio en la SG para el grupo de pembrolizumab en monoterapia para la población total (11,5 frente a 10,7 meses; HR= 0,83; IC del 95%: 0,70-0,99; p= 0,0199).

Pembrolizumab en monoterapia no consigue un beneficio en SG sobre el esquema EXTREME para la población con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1 a <20) a diferencia de la combinación pembrolizumab más quimioterapia que sí consigue un beneficio en SG para este subgrupo de pacientes (datos del EPAR 2019 presentado a la EMA para la aprobación del fármaco).

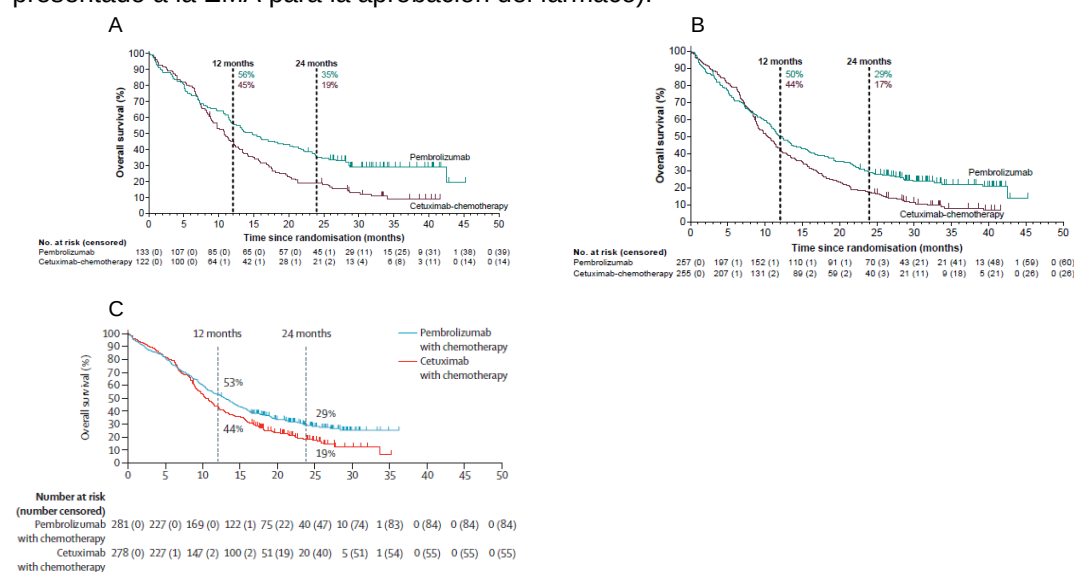


Fig 2 . A. SG con monoterapia con pembrolizumab en CPS ≥ 20 B. SG con monoterapia con pembrolizumab en CPS ≥ 1 . C. SG con monoterapia con pembrolizumab en población global

Pembrolizumab más quimioterapia basada en platino frente al esquema EXTREME prolongó significativamente la SG en la población total de pacientes (13 frente a 10,7 meses, respectivamente; HR= 0,77; IC del 95%: 0,63-0,93) por tanto dicho beneficio es independiente del estado de PD-L1. El análisis final demostró que la combinación de pembrolizumab más quimioterapia mejoró significativamente la mediana de SG frente al esquema EXTREME en CPS ≥ 20 (14,7 frente a 11 meses; HR= 0,60; IC del 95%: 0,45-0,82; p= 0,0004) y CPS ≥ 1 (13,6 frente a 10,4 meses; HR= 0,65; IC del 95%: 0,53-0,80; p < 0,0001).

D

E

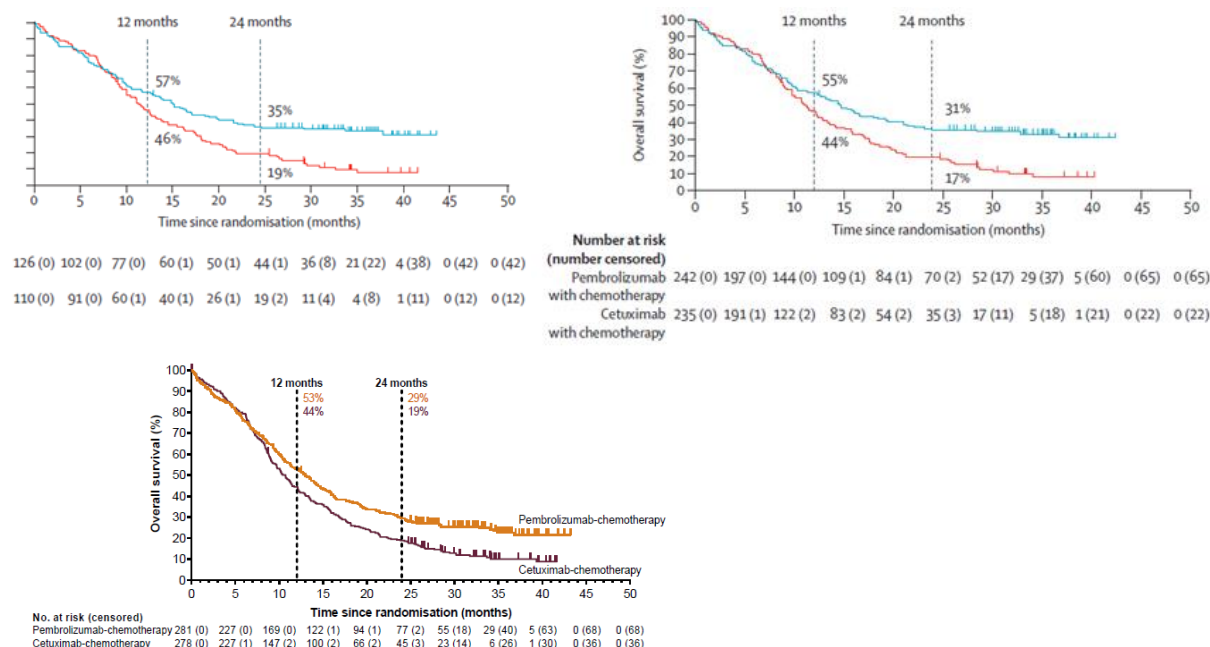


Fig 3. D. SG con pembrolizumab + quimioterapia en CPS ≥ 20 E. SG con pembrolizumab + quimioterapia en CPS ≥ 1 . F. SG con pembrolizumab + quimioterapia en población global.

En el análisis final en el grupo PD-L1 CPS ≥ 20 no se obtuvo beneficio en SLP con pembrolizumab solo (HR 0.99 [95% CI 0.75–1.29], $p=0.4562$) por tanto no se realizó estudio estadístico para población global ni para CPS ≥ 1 .

Tampoco se obtuvo beneficio en SLP para la combinación en el grupo CPS ≥ 20 (HR 0.73 [95% CI 0.55–0.97], $p=0.0162$) ni en población total (HR 0.92 [95% CI 0.77–1.10], $p=0.1697$). Por tanto, no se cumplió el 2º objetivo primario establecido en el estudio.

La tasa de respuesta para los tratados con pembrolizumab solo frente a EXTREME fue del 17 frente al 36%; el promedio de la duración de la respuesta (DOR) fue de 22,6 meses (rango: 1,5-43) comparado con 4,2 meses (rango: 1,2-38,7) para el régimen EXTREME. Aunque tuvieron una tasa de respuestas más baja en comparación con los tratados con esquema EXTREME (23 frente al 36% para CPS ≥ 20 ; 19 frente al 35% para CPS ≥ 1), la DOR fue más larga en comparación con el grupo de quimioterapia estándar con cetuximab para pacientes con CPS ≥ 20 y ≥ 1 (20,9 frente a 4,2 meses; 22,6 frente a 4,5 meses, respectivamente).

La tasa de respuesta para pacientes tratados con pembrolizumab más quimioterapia frente al esquema EXTREME fue del 43 frente al 38% para CPS ≥ 20 , y del 36 frente al 36% para CPS ≥ 1 , mientras que la mediana de DOR fue de 7,1 frente a 4,2 meses, y de 6,7 frente a 4,3 meses, respectivamente. La tasa de respuestas de la combinación para población global fue también de 36%, igual que el comparador. La DOR mediana fue de 6,7 vs 4,3 meses.

Toxicidad

En cuanto a la toxicidad, la monoterapia con pembrolizumab demostró un perfil de seguridad favorable, con una menor incidencia de toxicidad de cualquier grado, de grado 3-4 y de grado 5.

Presentaron acontecimientos adversos (AA) por cualquier causa de grado 3 o superior 164 (55%) de los 300 participantes en la rama de pembrolizumab en monoterapia, estas cifras fueron 235 (85%) de 276 participantes y 239 (83%) de 287 participantes en las ramas de pembrolizumab combinado con quimioterapia y Extreme respectivamente.

En cuanto a los AA que por cualquier causa llevaron a la discontinuación de algún tratamiento tuvieron lugar en 36 (12%) de 300 participantes, 90 (33%) de 276 participantes y 79 (28%) de 287 participantes en las ramas de pembrolizumab en monoterapia, pembrolizumab combinado con quimioterapia y Extreme respectivamente. En las ramas de pembrolizumab combinado con quimioterapia y cetuximab combinado con quimioterapia 23 (8%) y 26 (9%) de los participantes respectivamente tuvieron un AA que llevó a la discontinuación de todos los tratamientos.

Los siguientes participantes murieron debido a AA, 25 (8%), 32 (12%) y 28 (10%) en las ramas de pembrolizumab en monoterapia, pembrolizumab combinado con quimioterapia y cetuximab combinado con quimioterapia respectivamente, incluyendo 3 (1%), 11 (4%) y 8 (3%) que en estas ramas murieron por AA relacionados con el tratamiento (tabla 15).

Los AA más frecuentes en la rama de pembrolizumab en monoterapia fueron la fatiga y la anemia y los más frecuentes relacionados con el tratamiento fueron la fatiga y el hipotiroidismo. La anemia y las náuseas fueron los AA por cualquier causa más frecuentes y los atribuidos al tratamiento en las ramas de pembrolizumab combinado con quimioterapia y cetuximab combinado con quimioterapia respectivamente. (Tabla 1).

Pembrolizumab en monoterapia se asoció con un mayor riesgo de hipotiroidismo en comparación con cetuximab combinado con quimioterapia, mientras que cetuximab con quimioterapia se asoció con un mayor riesgo de hasta 20 acontecimientos adversos. Pembrolizumab combinado con quimioterapia se asoció con un mayor riesgo de anemia, hipotiroidismo y tos en comparación con cetuximab combinado con quimioterapia, mientras que el riesgo de hipocalcemia, hipomagnesemia, rash y dermatitis acneiforme fueron mayores con cetuximab combinado con quimioterapia.

	Pembrolizumab alone (n=300)		Pembrolizumab with chemotherapy (n=276)		Cetuximab with chemotherapy (n=287)	
	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5	Any grade	Grade 3-5
Blood and lymphatic system disorders	78 (26%)	20 (7%)	206 (75%)	131 (47%)	189 (66%)	113 (39%)
Anaemia	62 (21%)	14 (5%)	161 (58%)	70 (25%)	134 (47%)	49 (17%)
Neutropenia	6 (2%)	1 (<1%)	93 (34%)	49 (18%)	94 (33%)	61 (21%)
Thrombocytopenia	6 (2%)	1 (<1%)	79 (29%)	25 (9%)	71 (25%)	26 (9%)
Endocrine disorders	65 (22%)	5 (2%)	51 (18%)	2 (<1%)	22 (8%)	0
Hypothyroidism	55 (18%)	0	44 (16%)	0	18 (6%)	0
Gastrointestinal disorders	170 (57%)	23 (8%)	228 (83%)	68 (25%)	239 (83%)	55 (19%)
Constipation	59 (20%)	1 (<1%)	102 (37%)	0	95 (33%)	4 (1%)
Diarrhoea	46 (15%)	2 (<1%)	78 (28%)	8 (3%)	99 (34%)	8 (3%)
Nausea	49 (16%)	0	141 (51%)	16 (6%)	147 (51%)	17 (6%)
Stomatitis	9 (3%)	0	74 (27%)	23 (8%)	81 (28%)	10 (3%)
Vomiting	33 (11%)	1 (<1%)	90 (33%)	10 (4%)	80 (28%)	8 (3%)
General disorders and administration site conditions	162 (54%)	22 (7%)	209 (76%)	62 (22%)	210 (73%)	40 (14%)
Asthenia	17 (6%)	3 (1%)	46 (17%)	9 (3%)	45 (16%)	9 (3%)
Fatigue	83 (28%)	9 (3%)	95 (34%)	20 (7%)	102 (36%)	14 (5%)
Mucosal inflammation	13 (4%)	4 (1%)	85 (31%)	27 (10%)	81 (28%)	15 (5%)
Pyrexia	38 (13%)	1 (<1%)	45 (16%)	2 (<1%)	35 (12%)	0
Investigations	107 (36%)	31 (10%)	154 (56%)	70 (25%)	158 (55%)	61 (21%)
Neutrophil count decreased	1 (<1%)	0	50 (18%)	30 (11%)	57 (20%)	37 (13%)
Platelet count decreased	3 (1%)	0	55 (20%)	15 (5%)	49 (17%)	10 (3%)
Weight decreased	44 (15%)	7 (2%)	44 (16%)	8 (3%)	60 (21%)	3 (1%)
White blood cell count decreased	4 (1%)	0	36 (13%)	15 (5%)	47 (16%)	26 (9%)
Metabolism and nutrition disorders	122 (41%)	43 (14%)	166 (60%)	74 (27%)	187 (65%)	71 (25%)
Decreased appetite	45 (15%)	3 (1%)	80 (29%)	13 (5%)	85 (30%)	10 (3%)
Hypokalaemia	23 (8%)	6 (2%)	32 (12%)	18 (7%)	53 (18%)	17 (6%)
Hypomagnesaemia	12 (4%)	0	44 (16%)	5 (2%)	116 (40%)	14 (5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	139 (46%)	34 (11%)	130 (47%)	37 (13%)	126 (44%)	20 (7%)
Cough	40 (13%)	0	53 (19%)	0	37 (13%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	96 (32%)	10 (3%)	98 (36%)	7 (3%)	235 (82%)	28 (10%)
Dermatitis acneiform	8 (3%)	0	1 (<1%)	0	83 (29%)	6 (2%)
Rash	30 (10%)	2 (<1%)	29 (11%)	1 (<1%)	111 (39%)	17 (6%)

Data are n (%). Adverse events are presented according to the Medical Dictionary for Regulatory Affairs system organ class.

Table 3: Adverse events of any cause that occurred in ≥15% of participants in the as-treated population at the final analysis

Tabla 1. Toxicidad en los tres brazos de tratamiento.

5.2.b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

La población para la evaluación de calidad de vida incluyó a todos aquellos pacientes, independientemente de su estado de expresión de PD-L1, que tuvieron al menos una evaluación de resultados informados por el paciente.

Pembrolizumab en monoterapia versus el estándar de tratamiento

La tasa de cumplimiento del cuestionario EORTC QLQ-30 fue similar entre pembrolizumab en monoterapia y cetuximab combinado con quimioterapia al inicio (94,9% versus 92%) y permaneció igual en la semana 15 (94,2% versus 83%). Tabla 2. Lo mismo sucedió en el caso de EORTC QLQ H&N35 y EQ-50

Treatment	Baseline		Week 15		Change from Baseline at Week 15		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LS Mean (95% CI) [†]	
Pembrolizumab	280	61.31 (21.599)	191	64.66 (20.546)	294	0.85 (-1.90, 3.59)	
Cetuximab + Chemotherapy	262	59.70 (21.479)	182	62.59 (18.803)	279	0.60 (-2.19, 3.40)	
Pairwise Comparison					Difference in LS Means (95% CI)		p-Value
Pembrolizumab vs. Cetuximab + Chemotherapy					0.24 (-3.34, 3.82)		0.893

[†] Based on cLDA model with the PRO scores as the response variable, and treatment by study visit interaction, stratification factors (ECOG (0 vs. 1), HPV status (Positive vs. Negative) and PD-L1 status (Strongly Positive , Not Strongly Positive)) as covariates.
For baseline and Week 15, N is the number of subjects in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of subjects in the analysis population in each treatment group.
Database Cutoff: 13JUN2018

Tabla 2. Cambios desde el inicio hasta la semana 15 en las puntuaciones de la escala de calidad de vida en cuanto al estado de salud global del cuestionario EORTC QLQ C30 en el brazo de pembrolizumab vs Extreme.

Pembrolizumab combinado con quimioterapia versus el estándar de tratamiento

La tasa de cumplimiento del cuestionario EORTC QLQ-30 fue similar entre pembrolizumab combinado con platino y 5-FU y cetuximab combinado con quimioterapia al inicio (94,4% versus 93,8%) y permaneció igual en la semana 15 (82 % vs 78,9%). Tabla 3. Lo mismo sucedió en el caso de EORTC QLQ H&N35 y EQ-5D.

Treatment	Baseline		Week 15		Change from Baseline at Week 15	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LS Mean (95% CI) [†]
Pembrolizumab + Chemotherapy	255	62.19 (21.184)	173	64.60 (21.096)	268	1.17 (-1.79, 4.12)
Cetuximab + Chemotherapy	244	59.97 (21.863)	167	63.27 (18.727)	259	0.77 (-2.22, 3.76)
Pairwise Comparison					Difference in LS Means (95% CI)	
Pembrolizumab + Chemotherapy vs. Cetuximab + Chemotherapy					0.40 (-3.46, 4.26)	
					p-Value	
					0.839	

[†] Based on cLDA model with the PRO scores as the response variable, and treatment by study visit interaction, stratification factors (ECOG (0 vs. 1), HPV status (Positive vs. Negative) and PD-L1 status (Strongly Positive, Not Strongly Positive)) as covariates.
For baseline and Week 15, N is the number of subjects in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of subjects in the analysis population in each treatment group.
Database Cutoff: 13JUN2018

Tabla 3. Cambios desde el inicio hasta la semana 15 en las puntuaciones de la escala de calidad de vida en cuanto al estado de salud global del cuestionario EORTC QLQ C30 en el brazo de pembrolizumab combinado con quimioterapia vs Extreme.

5.2.c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

No se han publicado en revistas científicas indexadas revisiones sistemáticas ni metanálisis disponibles sobre la primera línea de tratamiento de tumores de cabeza y cuello recurrentes metastásicos que incluyan pembrolizumab ni el estudio Keynote-048.

5.3. Biomarcadores:

El tratamiento con pembrolizumab en primera línea tanto en monoterapia como combinado con quimioterapia de pacientes con CCECC está indicado en pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 . El índice combinado CPS se incorpora en el ensayo KEYNOTE 048 y las poblaciones principales evaluadas en el estudio pasan a ser tres: población ITT, población con expresión PD-L1 según CPS ≥ 20 y población con expresión PD-L1 según CPS ≥ 1).

La población PD-L1 positiva según CPS ≥ 1 y CPS ≥ 20 ascendería según lo observado en el KEYNOTE 048 al 85% y al 42% de la población con CCECC, respectivamente.

Los resultados del estudio KEYNOTE 048, confirmaron el papel de PD-L1 como biomarcador observándose un beneficio clínico notablemente mejorado en la población con elevada expresión de PD-L1. **Error! Marcador no definido.** La selección de pacientes mediante este biomarcador favorecerá un ajuste más personalizado del tratamiento al paciente con CCECC, optimizando los resultados clínicos y permitiendo un uso de recursos más eficiente.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

El tratamiento de elección hasta el momento en primera línea en pacientes con CCECC ha sido el régimen EXTREME que combina cetuximab, platino y 5-FU y que constituyó el comparador del estudio KEYNOTE 048. Pembrolizumab en monoterapia y en combinación con un platino y 5-FU, demostró superioridad estadísticamente significativa en supervivencia global frente al tratamiento EXTREME en los pacientes con expresión PD-L1 ≥ 1 según CPS. Además, el perfil de seguridad de la monoterapia de pembrolizumab supuso una notable reducción de AA grado 3-4. Asimismo, la tasa de AA graves de la combinación de pembrolizumab más quimioterapia resultó similar al EXTREME, si bien el perfil o tipo de AA cambió ligeramente, siendo más frecuentes las reacciones cutáneas en el tratamiento con EXTREME y las alteraciones endocrinas en la combinación de pembrolizumab.

Si bien, el *gold standard* considerado en guías clínicas nacionales y europeas ha sido hasta el momento el régimen EXTREME, se han utilizado regímenes terapéuticos mejor tolerados. La última revisión de las guías

clínicas de SEOM publicadas en 2017, consideran el uso de ERBITAX (cetuximab más paclitaxel) como una posible alternativa.

La evidencia para esta recomendación proviene de un ensayo fase 2 de un solo brazo que incluyó 46 pacientes. Los resultados de este ensayo muestran una tasa de respuesta objetiva de 54% y una mediana de SG de 8,1 meses. Se trata de estudios muy diferentes y en el caso de ERBITAX, de un estudio no controlado. Se dispone de resultados de un ensayo fase III controlado para un régimen que incluye cetuximab, platino y docetaxel (TPEX). El brazo comparador de este estudio fue el régimen EXTREME por lo que se facilita en cierta medida la contextualización de los resultados de los tratamientos basados en pembrolizumab. La variable principal del ensayo fue SG. Los resultados del ensayo se comunicaron en ASCO 2019. El ensayo fue negativo no demostrando superioridad en SG frente a EXTREME (HR= 0,87; IC95% 0,71-1,05; P= 0,15) aunque se obtuvieron medianas de SG de 14,5m para TPEX y de 13,4m para EXTREME, muy superior a la conseguida en el ensayo pivotal de Vermorken.

Si bien, sería deseable un análisis de comparación indirecta más riguroso, en ausencia de ensayos *head to head* que comparen estos tratamientos, los resultados de supervivencia de pembrolizumab en monoterapia y en combinación con un platino y 5-FU parecen comparar favorablemente frente a los datos disponibles de las alternativas TPEX y ERBITAX.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

5.5.a. Aprobaciones FDA.

El 5 de Agosto de 2016, La FDA aprobó Pembrolizumab para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico en pacientes que hayan progresado durante o tras el tratamiento con quimioterapia basada en platino.

El 10 de junio de 2019 la FDA aprobó pembrolizumab para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CCECC) metastásico o recurrente irreseccable. En combinación con platino y fluorouracilo (5-FU) para todos los pacientes y en monoterapia en aquellos que expresen PD-L1 CPS ≥ 1 .

5.5.b. Guías internacionales.

Esta indicación coincide con el posicionamiento en las guías americanas de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN v1.2020) en tumores de CCECC no nasofaríngeos (Fig 4).

 National Comprehensive Cancer Network®	NCCN Guidelines Version 1.2020 Head and Neck Cancers	NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion
PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY		
Non-Nasopharyngeal Cancer: Recurrent, Unresectable, or Metastatic (with no surgery or RT option) • The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy).		
Lip, Oral Cavity, Oropharynx, Hypopharynx, Glottic Larynx, Supraglottic Larynx, Ethmoid Sinus, Maxillary Sinus, Occult Primary		
Preferred Regimens (First-Line) • Cetuximab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU ^{2,29} (category 1) • Immunotherapy • Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU ^{3,30} (category 1) • Pembrolizumab (for tumors that express PD-L1 with CPS ≥ 1) ³¹ (category 1 if CPS ≥ 20) Preferred Regimens (Subsequent-Line) • Immunotherapy (if not previously used) • Nivolumab ³² if disease progression on or after platinum therapy (category 1) • Pembrolizumab ³³⁻³⁵ if disease progression on or after platinum therapy (category 1)	Other Recommended Regimens (First-Line) • Combination Therapy • Cisplatin/cetuximab ³⁶ • Cisplatin or carboplatin/docetaxel ³⁷ or paclitaxel ³⁸ • Cisplatin/5-FU ^{39,40} • Cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab ⁴¹ • Cisplatin or carboplatin/paclitaxel/cetuximab ⁴² Other Recommended Regimens (Subsequent-Line) • Combination Therapy or Single Agents • See preferred and other recommended first-line therapy options above • Targeted Therapy • Atezolizumab ⁴³ if disease progression on or after platinum therapy (category 2B)	Single Agents • Cisplatin ^{44,45} • Carboplatin ⁴³ • Paclitaxel ⁴³ • Docetaxel ^{45,46} • 5-FU ⁴⁷ • Methotrexate ⁴⁸ • Cetuximab ⁴⁹ • Capecitabine ⁴⁹ Useful in Certain Circumstances (First- and Subsequent-Line) • For select ethmoid/maxillary sinus cancers (small cell, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNJC with neuroendocrine features): • Cisplatin/etoposide or carboplatin/etoposide ¹⁴ • Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (category 2B)
Salivary Gland Tumors		
Preferred Regimens • None	Other Recommended Regimens • Chemotherapy (eg, cisplatin/vinorelbine, or cisplatin/docetaxel/cyclophosphamide) (category 2B)	Useful in Certain Circumstances • Androgen receptor therapy for AR+ tumors • Leuprolide ⁵¹ • Bicalutamide ^{51,52} • NTRK therapy for NTRK gene fusion-positive tumors • Larotrectinib ^{53,54} • Entrectinib ^{55,56} • HER2 targeted therapy for HER2+ tumors (category 2B) • Trastuzumab ⁵⁷ • Lenvatinib (category 2B) for adenoid cystic carcinoma ⁵⁸
¹ Data suggest an overall survival advantage for patients treated with pembrolizumab/platinum/5-FU when compared to cetuximab/platinum/5-FU for first-line treatment of recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. (Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (RM-HNSCC). J Clin Oncol 2019;37(15_suppl): Abstract 6000.)		
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.		
Version 1.2020, 02/10/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.		Continued See References SYST-A 2 OF 6

Figura 4. Esquema de tratamiento guía NCCN 2020

En el caso del estudio KEYNOTE 040, tras una enmienda al protocolo, los subgrupos pre-planeados estaban establecidos según CPS con un nivel de corte de 1. El análisis por subgrupos según TPS con nivel de corte 50 fue exploratorio. La indicación de pembrolizumab ha sido incluida en las guías NCCN sin limitación por PD-L1 (categoría 2A: consenso uniforme en que la intervención es adecuada, aunque basada en nivel bajo de evidencia). El 7 de Septiembre de 2018, La EMA aprobó Pembrolizumab para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) igual o superior al 50% y que progresen durante o después de quimioterapia basada en platino.

Por otro lado, el 18 de octubre de 2019, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió la Opinión positiva del CHMP a la aprobación de la nueva indicación de pembrolizumab, en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo (5-FU), para el tratamiento de primera línea del CCECC metastásico o recurrente irresecable en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 . El 26 de Noviembre de 2019, la EMA aprobó pembrolizumab, en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) metastásico o recurrente irresecable en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

5.5.c. Guía SEOM más reciente

En la guía más reciente (2017) todavía no se conocían los resultados del ensayo por lo que esperamos a la actualización que se publicará próximamente.

5.6. Coste-oportunidad

5.6.a. Coste-oportunidad general

Como se ha observado en el ensayo KEYNOTE 048, los pacientes tratados con EXTREME en lugar de la combinación de pembrolizumab+platino+5-FU, perderían la oportunidad de reducir en un 35% el riesgo de muerte, doblar la probabilidad de obtener respuestas completas al tratamiento y aumentar en 2 meses la duración de respuesta. El tratamiento con EXTREME en lugar de pembrolizumab en monoterapia, supondría una pérdida de la oportunidad de reducir en un 26% el riesgo de muerte. Si bien merece la pena mencionar que los pacientes con expresión baja de PD-L1, (CPS 1-19), parecen presentar al inicio del tratamiento un riesgo de muerte mayor respecto a la quimioterapia. En cuanto a las respuestas, si bien la probabilidad de obtener una respuesta es menor con pembrolizumab en monoterapia (19% vs 35%), la probabilidad de obtener respuestas completas es mayor y la duración de la respuesta aumenta considerablemente (23,4 meses frente 4,5 meses). Asimismo, el tratamiento con EXTREME supondría un peor perfil de seguridad en comparación con la monoterapia, aumentando considerablemente la tasa de AA grado ≥ 3 (de un 17% a un 69%).

Por otro lado, no existen alternativas inmunoterápicas en esta línea de tratamiento, aunque, sí se encuentran aprobados en segunda línea los tratamientos de nivolumab y pembrolizumab en monoterapia (este último en pacientes con expresión PD-L1 $> 50\%$ según TPS).

Estos tratamientos en segunda línea han supuesto un gran avance terapéutico para estos pacientes, no obstante, aproximadamente la mitad de los pacientes con CCECC R/M tratados en 1L, no llegará a tener la oportunidad de recibir estos tratamientos debido a la progresión de su enfermedad.

Por otro lado, el beneficio del tratamiento con este fármaco también parece prolongarse más allá de la fase de tratamiento, provocando un efecto beneficioso sobre líneas subsecuentes de tratamiento. Los investigadores del KEYNOTE 048 sugieren, en base a los resultados del ensayo y a estudios retrospectivos, que una exposición temprana a pembrolizumab podría inducir alteraciones duraderas en el microentorno del tumor con el potencial de cambiar la evolución natural de la enfermedad y la sensibilización a terapias subsiguientes. Esto resulta aparente cuando a pesar de no haber demostrado mejoras en PFS, los pacientes que en primera línea recibieron pembrolizumab muestran un mayor tiempo hasta la segunda progresión ó

SLP2 frente a los que recibieron el régimen EXTREME, tanto cuando se administró en combinación con quimioterapia (HR=0,74 IC95%: 0,62-0,89 P=0,00081) como en monoterapia (HR=0,81, IC95%: 0,76-0,98) P=0,017). En este sentido destacar que este beneficio se observa incluso cuando hasta un 47% de los tratamientos subsecuentes de los pacientes asignados al brazo con EXTREME, recibieron tratamientos anti-PD1/PD-L1 como segunda línea de tratamiento frente a un 11,5% y un 15% en los pacientes que empezaron con pembrolizumab en monoterapia o combinado con quimioterapia, respectivamente.

5.6.b. Balance entre beneficio y toxicidad

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.

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en monoterapia en ensayos clínicos en 5.884 pacientes con melanoma avanzado, melanoma en estadio III resecado (tratamiento adyuvante), CPNM, LHC, carcinoma urotelial o CCECC en cuatro dosis (2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). En esta población de pacientes, la mediana del tiempo de observación fue de 7,3 meses (rango: 1 día a 31 meses) y las reacciones adversas más frecuentes con pembrolizumab fueron fatiga (32%), náuseas (20%) y diarrea (20%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas para monoterapia fueron de intensidad de Grados 1 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión.

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos en 1.067 pacientes con CPNM o CCECC que recibieron 200 mg, 2 mg/kg o 10 mg/kg de pembrolizumab cada 3 semanas. En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia (50%), náuseas (50%), fatiga (37%), estreñimiento (35%), diarrea (30%), neutropenia (30%), apetito disminuido (28%) y vómitos (25%). La incidencia de reacciones adversas de Grados 3-5 en pacientes con CPNM fue del 67% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 66% con la quimioterapia sola y en pacientes con CCECC fue del 85% con el tratamiento de pembrolizumab en combinación y del 84% con la quimioterapia más cetuximab.

La toxicidad en el ensayo KEYNOTE-048 ya ha sido descrita en el informe.

La monoterapia con pembrolizumab tiene un perfil de toxicidad más favorable que EXTREME y la combinación pembrolizumab + quimioterapia tiene una toxicidad comparable a EXTREME. Por tanto, el balance eficacia/toxicidad es favorable para pembrolizumab solo o en combinación.

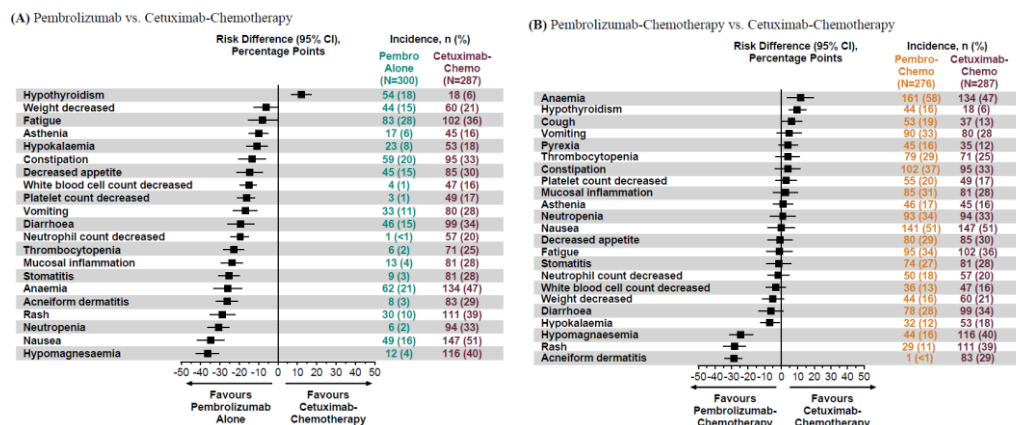


Figura 5. Diferencia en el riesgo de acontecimientos adversos por cualquier causa con una incidencia $\geq 15\%$ en la población tratada en el momento del análisis final

5.6.c. Definición de subgrupos

Ya se ha descrito que el estudio fase 3 KEYNOTE-48 demostró un beneficio en la supervivencia global de los subgrupos de expresión de PD-L1 CPS $\geq$ 20 y CPS $\geq$ 1. El estudio no está diseñado para extraer conclusiones sobre subgrupos específicos, aunque el beneficio fue independiente de las distintas características estudiadas. (Figura 6)

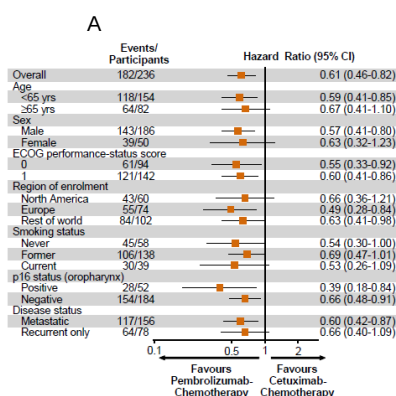
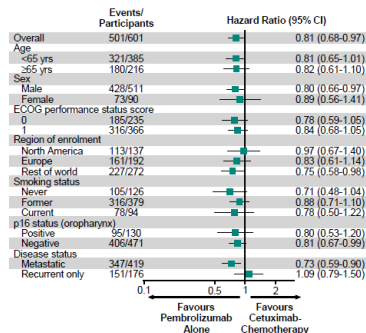


Figura 6. Beneficio en supervivencia global para todos los subgrupos con pembrolizumab en monoterapia (A) y con la combinación pembrolizumab con quimioterapia (B).

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

5.7.a. Innovación

La llegada del tratamiento de pembrolizumab en monoterapia o combinado con platinos y 5-FU, supone la primera terapia en 10 años en obtener aprobación EMA para el tratamiento en primera línea del CCECC metastásico o recurrente. Además, supone un nuevo abordaje terapéutico para estos pacientes que hasta el momento se están tratando con quimioterapia y/o cetuximab.

Por primera vez también, una monoterapia ha demostrado en un ensayo clínico controlado, resultados que superan a combinaciones tan potentes como el tratamiento EXTREME, consiguiendo resultados de supervivencia notablemente mejorados a la vez que se reduce considerablemente la toxicidad provocada por el tratamiento. Esta nueva opción terapéutica podría ofrecer a los pacientes con determinadas características clínicas y una expresión de PD-L1 positiva una opción mucho más tolerable, incluso para aquellos pacientes en los que la quimioterapia basada en platino está contraindicada.

Por otro lado, por primera vez en el tratamiento en 1 línea de pacientes con CCECC recurrente o metastásico, se dispone de un biomarcador que permite la selección del paciente que más se va a beneficiar del tratamiento.

La incorporación de este biomarcador en la práctica clínica constituye un paso más hacia la medicina de precisión en el cáncer de cabeza y cuello con la consecuente toma de decisiones terapéuticas más informadas y la mejor gestión de recursos.

5.7.b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

La incorporación de esta nueva arma terapéutica no supone ninguna sobrecarga para cuidadores ni impacto económico sobre paciente y familia al tratarse de fármacos financiados. Al no utilizar cetuximab se minimiza la toxicidad cutánea lo cual disminuye los cuidados continuos sobre la piel que pueden requerir los pacientes. En los casos que se utiliza la monoterapia con pembrolizumab además evitamos la quimioterapia en infusión continua y los posibles efectos derivados del uso del platino.

5.7.c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

El hecho de que exista un biomarcador en la práctica clínica constituye un paso más hacia la medicina de precisión en el cáncer de cabeza y cuello con la consecuente toma de decisiones terapéuticas más informadas y la mejor gestión de recursos. No supone un aumento del número de hospitalizaciones ni necesita fármacos de soporte. En el caso de la monoterapia se evita el uso de la quimioterapia con la consiguiente disminución de la toxicidad.

5.7.d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Según la indicación de pembrolizumab, los pacientes candidatos a este tratamiento englobarían tanto a pacientes con metástasis como a pacientes que, habiendo recurrido, son irresecables y que expresen PD-L1 según CPS ≥ 1 .

El número de pacientes que anualmente son diagnosticados de CCECC en España es de 7.542, de éstos, aproximadamente un 30% son pacientes que debutan en estado localizado, un 50-66% se diagnostican en estadio localmente avanzado y un 10-15% en estadio metastásico.

Dentro de los pacientes que debutan con estadio localmente avanzado, tan solo un 10% son irresecables, no obstante, un porcentaje considerable de pacientes con tumores resecables, optan por radio/quimioterapia conservadora ($\approx 30\%$).

La proporción de pacientes con estadio localmente avanzado que recae tras un tratamiento inicial varía en gran medida en función de las características del tumor en el momento de diagnóstico observándose recaídas en un 50-60% de los pacientes que debutan con un tumor resecable y en un porcentaje más elevado, próximo al 90-95% para los pacientes con tumores inicialmente irresecables.

Tras la recaída al primer tratamiento con intención curativa en los pacientes inicialmente resecables, aproximadamente un 75% los pacientes ya no optarían a cirugía o podrían considerarse irresecables. Por otro lado, en el estudio KEYNOTE 048, el 85% expresaban PD-L1.

Con todo esto, se considera que el número total de pacientes candidatos a recibir tratamiento con pembrolizumab según la ficha técnica europea, ascendería a unos 2700 pacientes.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Habría que profundizar en el grado de beneficio de la monoterapia con pembrolizumab en los pacientes con expresión de CPS entre 1 y 20. Este subgrupo no tiene un beneficio significativo en supervivencia global a diferencia de la combinación pembrolizumab + quimioterapia. Sería importante aclarar este punto especialmente en pacientes no susceptibles de tratamiento con quimioterapia basada en platino. También sería importante analizar mediante estudios de vida real la duración de la respuesta de los pacientes tratados con la combinación pembrolizumab + quimioterapia, que es más corta que la de la monoterapia en el ensayo.

6. CONCLUSIONES

La terapia de primera línea en CECC R/M con pembrolizumab en monoterapia mejoró significativamente la supervivencia general en el subgrupo PD-L1 CPS de 20 o más (MCBS 5) y CPS de 1 o más (MCBS 5). La supervivencia general resultó no inferior en la población total. No se obtuvo beneficio en SLP ni en tasa de respuestas y se asoció con una duración sustancialmente mayor de respuesta en todas las poblaciones. Tuvo un perfil de seguridad favorable comparado con cetuximab con quimioterapia.

La terapia de primera línea con pembrolizumab en combinación con platino y 5-fluorouracilo mejora significativamente la supervivencia general en el grupo PD-L1 CPS de 20 o más (MCBS 4), CPS de 1 o más (MCBS 4), y en población total (MCBS 2). No consiguió beneficio en SLP aunque sí un aumento en valor

absoluto de la tasa de respuestas comparable con el esquema Extreme. Tuvo un similar perfil de seguridad versus cetuximab con quimioterapia.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Pembrolizumab en monoterapia es más eficaz que el esquema Extreme en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello recurrente/metastásico con expresión PD-L1 CPS $\geq$ 20.

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino es más eficaz que el esquema Extreme en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello recurrente/metastásico con expresión PD-L1 CPS $\geq$ 1.

En el subgrupo de pacientes con expresión PD-L1 CPS $\geq$ 1 a <20 la combinación pembrolizumab + quimioterapia presenta beneficio significativo. En el caso de no susceptibilidad de quimioterapia para este subgrupo podría utilizarse pembrolizumab en monoterapia con un menor beneficio relativo ya que el subgrupo CPS $\geq$ 1 demuestra beneficio significativo.

Dado que existe menor tasa de respuestas, aunque muy duraderas con pembrolizumab en monoterapia, en los pacientes más sintomáticos susceptibles de ser tratados con quimioterapia basada en platino recomendamos la combinación pembrolizumab + quimioterapia aún en el subgrupo PD-L1 CPS $\geq$ 20.

En los pacientes con PD-L1 CPS <1 el esquema Extreme sigue siendo el estándar.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cifras de Cáncer en España SEOM 2019.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2016. *Cancer J Clin* 2016; 7-30
3. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, et al. Head and neck cancer. *Lancet* 2008; 371:1695-709
4. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell. *Lancet*. 2000;355:949-55
5. Gatta G, Botta L, Sanchez MJ, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015;51:2130
6. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v184-v186
7. Iglesias L, Arrazubi V, Basté N. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer. *Clin Trans Oncol* 2017
8. Leemans CR, Braakhuis B, Brakenhoff R. Molecular biology of head and neck cancer. *Nature Reviews Cancer* Vol 11 Jan 2011
9. NCCN guidelines version 1.2020 – Head and Neck Cancers
10. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359(11):1116–1127
11. Pembrolizumab European Assessment Report EMA/CHMP/591139/2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf
12. Ficha técnica Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html
13. Burtress B, Harrington K, Greil R et al. pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the Head and Neck (KEYNOTE-048): a randomized, open-label, phase-III study. *Lancet*. 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7

14. Chow L, Haddad R, Gupta S et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from the phase-Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. J Clin Oncol. 2016; 34:3838-45¹
15. Información de fármacos aprobados. FDA approves pembrolizumab for first-line treatment of head and neck squamous cell carcinoma. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-first-line-treatment-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma>
16. Pfister D, Spencer S, Adelstein D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 3.2019
17. Ficha Técnica Keytruda. 13/12/19
18. Aprobación Comisión Europea Régimen EXTREME. Disponible en: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=uriserv:OJ.C_.2009.178.01.0015.01.SPA
19. Cifras de incidencia del cáncer. GLOBOCAN 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
20. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5: v184–v186.
21. Informe SEOM Evaluación Keytruda en segunda línea de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos>
22. Matoscevic K, Graf N, Pezier TF, Huber GF. Success of salvage treatment: a critical appraisal of salvage rates for different subsites of HNSCC. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;151(3):454–461.
23. Burtress B, Harrington K, Greil R et al. pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the Head and Neck (KEYNOTE-048): a randomized, open-label, phase-III study. Lancet. 2019. Supplementary Appendix. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7

2. 9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

3. Advisories: MSD, BMS, Merck-Serono.
4. Charlas y conferencias: MSD, BMS, Merck-Serono.

10. ANEXOS
