

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico que exprese PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) $\geq$ 50% y que progrese durante o después de quimioterapia basada en platino

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. 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 Europa, fueron diagnosticados en 2014 aproximadamente 140.000 nuevos casos de CCECC, lo que supone una incidencia anual de 43/100.000 (1). 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 y una tasa de mortalidad tres puntos inferior (2).

Más del 90% de los cánceres de cabeza y cuello son carcinomas de células escamosas que se originan en el epitelio de revestimiento de la mucosa del tracto aéreo-digestivo superior. 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 se debe a la acumulación gradual de mutaciones, mientras que el HPV positivo se debe a la integración de dos oncogenes virales cuya diana es el gen supresor tumoral p53. Por tanto, los tumores tienen distintos comportamientos clínicos; la enfermedad HPV positiva tiene mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento comparado con los cánceres HPV negativos. Desde un punto de vista epidemiológico el CCECC relacionado con el tabaco está disminuyendo mientras que el relacionado con HPV está aumentando.

Las opciones de tratamiento para los pacientes con esta enfermedad varían según el estadio y el escenario clínico. Los pacientes con CCECC localizado o localmente avanzado (American Joint Committee on Cancer I-IVB) son tratados con terapia potencialmente curativa utilizando cirugía, radioterapia, quimioterapia y/o terapia biológica (3). Sin embargo, 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, la mayoría recibe tratamiento paliativo con terapia sistémica. El tratamiento de los pacientes con CCECC persistente, recurrente o metastásico está determinado por el estado funcional, que es uno de los factores más importantes asociados al resultado clínico. Los principales objetivos del tratamiento son prolongar la supervivencia y/o proporcionar la paliación de los síntomas.

En la primera línea de tratamiento del CCECC recurrente o metastásico, el tratamiento con cetuximab combinado con cisplatino/carboplatino y con 5-fluorouracilo seguido de mantenimiento con cetuximab (el régimen "EXTREME") ha demostrado los mejores resultados hasta la fecha, con una mediana de supervivencia de 10-14 meses (4). En la práctica clínica otras combinaciones, como los taxanos o el cisplatino seguido de cetuximab, son utilizadas en primera línea para el CCECC recurrente o metastásico (r/m) cuando los pacientes no son aptos para el tratamiento EXTREME. En cualquier caso, el régimen EXTREME es planteable si ha habido un intervalo de, al menos, 6 meses tras un tratamiento locorregional multimodal basado en platino o si el paciente no ha recibido platino previamente.

Tras la progresión, durante o después de la primera línea, las opciones de tratamiento para los pacientes con CCECC r/m habían sido limitadas. El tratamiento con taxanos, metotrexate o cetuximab había demostrado actividad, pero con eficacia escasa. La inmunoterapia con nivolumab se ha convertido en una nueva opción de tratamiento ya que demostró beneficio en un estudio fase III comparado con el tratamiento sistémico elegido por el investigador (5).

En este contexto se han publicado los resultados del ensayo fase III randomizado KEYNOTE-040 que pone de manifiesto cómo la inhibición del receptor PD1 (Programmed Death-1) mediante la administración cada tres semanas del anticuerpo monoclonal pembrolizumab impacta positivamente en la supervivencia global de los pacientes con CCECC r/m cuando se compara con otros tratamientos (metotrexato, docetaxel o cetuximab en monoterapia) en el escenario clínico de pacientes que han progresado al tratamiento con quimioterapia basada en platino y cuyos tumores expresan PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) mayor o igual al 50% (6). En esta subpoblación de pacientes, el beneficio en SG es de una HR de 0,53 (IC 95% 0,35-0,81; $p=0,00136$). El resultado en SLP es de una HR de 0,58 (0,39-0,86; $p=0,0028$). La TR es de 27% para la rama de pembrolizumab frente a 10% para la rama de tratamiento estándar con una mediana de duración de la respuesta no alcanzada en la rama de pembrolizumab frente a 6,9 meses en la rama de quimioterapias.

De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO, la magnitud del beneficio clínico en este estudio de pembrolizumab en CCECC r/m que exprese PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) tras progresión a platino 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 realizaría para una HR de 0,53, con lo que correspondería al grupo 4. Si existe, como es el caso, una mejoría estadísticamente significativa de la toxicidad G3-4 se sumaría un punto. Con lo que el resultado final sería de 5. Sin embargo, 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 pre-planificados pero desaconsejándolo en el caso de análisis post-

hoc. 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. (7). 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).

2. TÍTULO: Pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico que exprese PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) $\geq 50\%$ y que progrese durante o después de quimioterapia basada en platino

3. FECHA DE EVALUACIÓN: Noviembre 2018

4. CONTENIDO:

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 adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) $\geq 50\%$ y que progresen durante o tras un régimen de quimioterapia basada en platino

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

4.1.7. 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.

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

Melanoma:

FDA:

- El 4 de Septiembre de 2014, La FDA (Food and Drug Administration), aprobó Pembrolizumab, mediante un procedimiento acelerado, para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico en progresión tras tratamiento con Ipilimumab y sin mutación de BRAF V600
- Posteriormente, el 18 de Diciembre de 2015, se amplió la indicación para el tratamiento en primera línea del melanoma metastático o irresecable

EMA:

- El 17 de Julio de 2015, La EMA (European Medicines Agency) aprobó pembrolizumab para el tratamiento del melanoma avanzado (metastásico o irresecable) en adultos.
- El 18 de Octubre de 2018, La EMA (European Medicines Agency) aprobó pembrolizumab para el tratamiento adyuvante del melanoma EIII tras resección con ganglios afectados.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM):

FDA:

- El 2 de Octubre de 2015, La FDA aprobó Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 (TPS $\geq 1\%$), con progresión de la enfermedad durante o tras quimioterapia basada en platino. Los pacientes con alteraciones genéticas en EGFR o ALK debían haber recibido terapia dirigida.
- El 24 de Octubre de 2016, la FDA aprobó Pembrolizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón no microcítico metastásico en pacientes cuyos tumores presenten una alta expresión de PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) sin alteraciones genéticas en EGFR o ALK.
- El 10 de Mayo de 2017, la FDA aprobó Pembrolizumab en combinación con Carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel para el tratamiento en primera línea del CPNM no escamoso metastásico, independientemente de su expresión de PD-L1.
- El 20 de Agosto de 2018, la FDA aprobó Pembrolizumab en combinación con Pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón no microcítico no escamoso metastásico sin alteraciones genéticas en EGFR o ALK.

EMA:

- El 29 de Julio de 2016, La EMA aprobó Pembrolizumab para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado cuyos tumores expresen PD-L1 y que hayan recibido al menos un régimen de quimioterapia previo. Los pacientes con alteraciones genéticas en EGFR o ALK debían haber recibido terapia dirigida.
- El 27 de Enero de 2017, La EMA aprobó Pembrolizumab para el tratamiento en primera línea de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico cuyos tumores presenten una alta expresión de PD-L1 ($TPS \geq 50\%$) sin alteraciones genéticas en EGFR o ALK.
- El 4 de Septiembre de 2018, La EMA aprobó Pembrolizumab en combinación con Pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón no microcítico no escamoso metastásico sin alteraciones genéticas en EGFR o ALK.

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc):

FDA:

- El 14 de Marzo de 2017, La FDA aprobó Pembrolizumab para el tratamiento en pacientes adultos y niños del linfoma de Hodgkin clásico (LHc) refractario o en recaída tras 3 o más líneas de tratamiento previo

EMA:

- El 5 de Mayo de 2017, la EMA aprobó Pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en recaída o refractario que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y a brentuximab vedotina (BV), o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV.

Linfoma primario mediastínico de células B grandes (PMBCL):

FDA

- El 13 de Junio de 2018, Pembrolizumab fue aprobado por la FDA para el tratamiento en niños y adultos del linfoma primario mediastínico de células B grandes refractario o recurrente tras dos líneas o más de terapias previas

Cáncer gástrico:

FDA:

- El 22 de Septiembre de 2017, la FDA aprobó Pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado o metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 ($CPS \geq 1$). Los pacientes deben haber progresado a dos o más líneas de tratamiento, incluyendo la quimioterapia con fluoropirimidina y platino y, si procede, terapia dirigida a HER2/neu.

Carcinoma urotelial:

FDA:

- El 18 de Mayo de 2017, Pembrolizumab fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, tanto en primera línea para aquellos pacientes no elegibles a recibir quimioterapia basada en platino (siempre que presenten CPS ≥ 10) como en segunda línea para pacientes que hayan desarrollado progresión de la enfermedad tras haber recibido quimioterapia basada en platino o durante los 12 meses posteriores a recibir terapia adyuvante o neoadyuvante con quimioterapia basada en platino (independientemente del estado de PD-L1)

EMA:

- El 5 de Septiembre de 2017, la EMA aprobó Pembrolizumab para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platino y en pacientes que no son candidatos a recibir quimioterapia basada en platino.
- El 1 de Junio de 2018, la EMA restringió el uso de Pembrolizumab en monoterapia en primera línea a los pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no sean candidatos a recibir quimioterapia basada en platino y cuyos tumores expresen PD-L1 con CPS ≥ 10 .

Tumores sólidos con elevada inestabilidad de los microsatélites (MSI-H):

FDA:

- El 23 de Mayo de 2017, Pembrolizumab fue aprobado por la FDA para pacientes adultos o pediátricos con tumores sólidos irresecables o metastásicos con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o deficiencias en los mecanismos de reparación de emparejamientos erróneos (dMMR), que hayan progresado a terapia previa y sin alternativas terapéuticas, lo que incluye cáncer colorrectal MSI-H o dMMR tras progresión al tratamiento con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan.

Carcinoma de células renales:

FDA:

- El 9 de Enero de 2018, la FDA otorga la designación de “avance” a pembrolizumab en combinación con Lenvatinib para el tratamiento de del carcinoma renal avanzado y/o metastásico.

Cáncer de cérvix

FDA:

- El 12 de Junio de 2018, Pembrolizumab fue aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer cervical recurrente o metastásico tratado previamente cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1 .

Cáncer de endometrio:

FDA:

- El 31 de Julio de 2018, la FDA otorga la designación de “avance” a Pembrolizumab en combinación con Lenvatinib para el tratamiento del carcinoma endometrial no MSI-H/dMMR avanzado y/o metastásico tratado previamente.

Carcinoma hepatocelular

FDA

- El 9 de Noviembre de 2018, la FDA aprobó Pembrolizumab para el tratamiento de carcinoma hepatocelular tratado previamente con sorafenib.

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. Keytruda no se debe administrar como inyección intravenosa rápida (bolus).

Los pacientes deben recibir tratamiento con pembrolizumab hasta completar 24 meses o, si ocurre con anterioridad, progresión de la enfermedad 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. En los pacientes en los que se alcanza respuesta completa es posible suspender el fármaco 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

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%)

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras.

Los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de pembrolizumab en cáncer de cabeza y cuello (CCECC) recurrente/metastásico que progresa durante o tras una quimioterapia basada en platino son: KEYNOTE-040, KEYNOTE-055 y KEYNOTE-012 (6,8–11).

Los ensayos KEYNOTE-012 y KEYNOTE-055 fueron respectivamente estudios fase 1b y fase 2 que evaluaron el perfil de seguridad y la actividad antitumoral de pembrolizumab en esta indicación. El ensayo KEYNOTE-040 es el estudio pivotal fase III que comparó pembrolizumab con el tratamiento estándar (metotrexate, docetaxel o cetuximab a criterio del investigador)

El estudio KEYNOTE-012 (estudio fase 1b no randomizado, abierto, multicohorte, y multicéntrico en pacientes con tumores sólidos avanzados) incluyó dos cohortes de pacientes con CCECC. La cohorte B, en la que pembrolizumab se administró a una dosis de 10 mg/kg cada dos semanas, incluyó pacientes con PD-L1 positivo ($\geq 1\%$) y la cohorte B2, en la que pembrolizumab se administró a una dosis fija de 200 mg cada tres semanas, incluyó pacientes independientemente del estado de expresión de PD-L1. El estudio KEYNOTE-055 (estudio fase 2 no randomizado, abierto y multicéntrico) incluyó pacientes con CCECC independientemente del estado de expresión de PD-L1. Ambos estudios incluyeron a pacientes más pre-tratados que los incluidos en el estudio pivotal KEYNOTE-040, el porcentaje de pacientes que había recibido dos o más líneas de terapia previa para la enfermedad metastásica fue del 71%, 63%, 76% y 28% respectivamente en los estudios KEYNOTE-012 Cohortes B y B2, KEYNOTE-055 y KEYNOTE-040.

Los distintos ensayos que conforman el desarrollo clínico de pembrolizumab han contado con evaluación del biomarcador PD-L1 como potencial factor predictivo. En el ensayo KEYNOTE-012 se evaluaron los resultados en función de los niveles de expresión de PD-L1 mediante dos métodos de puntuación diferentes, TPS (tumor proportion score), incluyendo únicamente células tumorales y CPS (combined positive score), incluyendo células tumorales y células del infiltrado inmunológico asociado al tumor. En los siguientes estudios, el CPS fue elegido como método de evaluación óptimo ya que la expresión de PD-L1 en la membrana de las células inmunológicas infiltrantes del tumor contribuía de manera significativa a prever el resultado clínico en pacientes tratados con

pembrolizumab. En el ensayo KEYNOTE-055 se utilizó el CPS definiendo como positividad $\geq 1\%$, pero se analizaron igualmente los resultados con el punto de corte $\geq 50\%$. En el estudio KEYNOTE-040 una puntuación TPS con un punto de corte $\geq 50\%$ se consideró inicialmente como método de puntuación pre-especificado para evaluar el estado de expresión del PD-L1 y como factor de estratificación. Sin embargo, previo al análisis de los datos, se llevó a cabo una enmienda en el protocolo clínico para incluir el CPS $\geq 1\%$ como método principal de puntuación y punto de corte de expresión de PD-L1. La expresión de PD-L1 en base al TPS $\geq 50\%$ también se analizó, pero como un objetivo exploratorio pre-definido.

El sistema de puntuación CPS se está utilizando también en el estudio de pembrolizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con CCECC, estudio KEYNOTE-048 y ha sido seleccionado como biomarcador primario en los estudios de pembrolizumab en patologías como el cáncer gástrico, el carcinoma urotelial y el cáncer de mama triple negativo.

La aprobación de las agencias evaluadoras consta en el punto 4.2.2

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

KEYNOTE-012

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio:

Referencia:

Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 Nov 25];17(7):956–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516300663>

Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, 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 1b KEYNOTE-012 Expansion Cohort. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2018 Nov 25];34(32):3838–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646946>

Resumen del ensayo:

Estudio fase 1b no randomizado, abierto, multicohorte y multicéntrico, que evalúa la seguridad, tolerabilidad y actividad antitumoral de pembrolizumab en pacientes con tumores sólidos avanzados, incluyendo pacientes con CCECC recurrente o metastásico (r/m).

Los pacientes con CCECC r/m entraron en la Cohorte B (n=61, todos PD-L1 positivos) y la Cohorte B2 (n=132, al margen de la expresión de PD-L1) y recibieron pembrolizumab a dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas y 200 mg cada tres semanas, respectivamente (Fig 1).

Con una mediana de seguimiento de 9 meses se han comunicado los resultados en cuanto a porcentaje de acontecimientos adversos (AA) que fue del 64% para todos los grados y del 13% para grados 3-4. La tasa de respuestas fue del 18% con una mediana de duración de la respuesta no alcanzada en el momento del análisis de los datos. Las medianas de supervivencia libre de progresión y global fueron de 2,1 y 8 meses respectivamente. A los 6 meses el 25% de los pacientes estaban libres de progresión y del 58% vivos.

Por tanto, se demuestra la actividad antitumoral con respuestas duraderas y un perfil de toxicidad aceptable.

Tipo de ensayo clínico: Estudio fase 1b no randomizado, abierto, multicohorte y multicéntrico

Nº de pacientes: Cohorte B (n=61, todos PD-L1 positivos) y Cohorte B2 (n=132, al margen de la expresión de PD-L1)

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control: Pembrolizumab a dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas en la cohorte B y de 200 mg cada tres semanas en la cohorte B2 ; sin fármaco control

Duración del tratamiento: hasta completar 24 meses de tratamiento, presentar progresión, toxicidad inaceptable o por decisión del paciente o del investigador. Los pacientes con estabilidad clínica, pero con progresión radiológica podían seguir tratamiento hasta confirmar dicha progresión. Los pacientes con respuesta completa podían discontinuar el

tratamiento si habían completado, al menos, 24 semanas de tratamiento.

- **Objetivos:**

- **Objetivos co-primarios:** evaluar la seguridad y la tasa de respuestas evaluadas de forma centralizada (RECIST v1.1)
- **Objetivos secundarios:** tasa de respuestas evaluadas por el investigador (RECIST v1.1), supervivencia libre de progresión, supervivencia global, duración de la respuesta y correlación de la respuesta con la expresión de PD-L1

- **Variables:**

- **Co.variables principales:** toxicidad y tasa de respuestas (RECIST v1.1)
- **Variables secundarias:** supervivencia libre de progresión, supervivencia global, duración de la respuesta y determinación de la expresión de PD-L1

- **Principales criterios de inclusión y de exclusión:**

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con un estado funcional ECOG 0-1 y una adecuada funcionalidad orgánica. Con diagnóstico confirmado mediante histología o citología de CCECC recurrente, metastásico o persistente, tanto HPV positivo como HPV negativo. La enfermedad debía ser medible mediante criterios RECIST 1.1 y no se estableció un límite en cuanto al número de tratamientos previos. En la cohorte B los tumores debían ser PD-L1 positivos determinados mediante un test de IHQ realizado en un laboratorio centralizado, utilizando bien una muestra de archivo o una muestra obtenida recientemente mediante biopsia. En la cohorte B2 los pacientes pudieron participar independientemente del estado de expresión de PD-L1 en el tumor. Los pacientes con metástasis en el SCN pudieron participar si se encontraban estables.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes inmunosuprimidos, los que recibieron terapia inmunosupresora durante los 7 días previos a la primera dosis, pacientes con enfermedad autoinmune o historia documentada de enfermedad autoinmune clínicamente grave, pacientes HIV, HBV y HVC.

La expresión de PD-L1 se evaluó en base al test de Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx y se utilizaron dos métodos de puntuación, el "tumor proportion score" (TPS) y el "combined positive score" (CPS). El TPS se definió como el porcentaje de células viables del tumor que muestran una tinción completa o parcial de la membrana celular con cualquier intensidad. El CPS se definió como el número de células que presentan tinción al PD-L1 (células tumorales, linfocitos y macrófagos) dividido por el número total de células viables del tumor y multiplicado por 100. Un punto de corte ≥ 1 se utilizó para definir la positividad a PD-L1.

- **Análisis estadístico:**

Los datos de seguridad y eficacia fueron evaluados en los pacientes que hubieran recibido, al menos, una dosis de pembrolizumab. Los datos de eficacia se evaluaron, asimismo, por subgrupos según el estado de HPV, la sobreexpresión de PD-L1 y los tratamientos previos (platino y cetuximab).

La tasa de respuestas objetivas (TRO) se definió como la proporción de pacientes con respuestas parciales y completas. La tasa de respuestas, las estimaciones puntuales y el IC 95% se realizaron utilizando una distribución binomial exacta. La SLP se definió como el tiempo desde la primera infusión del fármaco al primer evento en forma de progresión o exitus. La SG se definió como el tiempo desde la primera infusión del fármaco al exitus. La duración de la respuesta como el tiempo desde la primera evidencia de respuesta a la progresión. La relación entre eficacia y expresión de PD-L1 se realizó mediante el test de regresión logística (TRO) o de Cox (SLP y SG)

- **Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco**

Se trata de un estudio de fase precoz (1b) que incluye a pacientes con diferentes neoplasias. Los pacientes con CCECC r/m son incluidos en dos cohortes tratadas con dosis diferentes del fármaco (cohorte B 10 mgr/kg/2 sems y cohorte B2 200 mgr/3 sems) y el criterio de selección según PD-L1 también varía (PD-L1 positivos para la cohorte B y sin restricción por PD-L1 en la cohorte B2). Pese a ello, se demuestra un perfil de toxicidad tolerable (AA 64%, G3-4 13%) y una actividad antitumoral prometedora (TRO 18%, SG a 6 meses del 58%). El análisis previsto por subgrupos es adecuado (HPV, PD-L1 y tratamientos previos)

Resultados: dado que las tasas de respuesta fueron comparables entre ambas cohortes, se publicaron los resultados conjuntos de los 192 pacientes (60 provenientes de la cohorte B y 132 provenientes de la cohorte B2):

[Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer*. 2018;119(2):153–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0131-9>]

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio:	
Referencia:	
<i>Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. Br J Cancer. 2018;119(2):153–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0131-9</i>	
Variable	Pembrolizumab
Variable principal	AA cualquier grado 64% AA G3-4 13% TRO 18% (IC 95% 13-24)
Variables secundarias	TRO investigador: 21% (IC 95% 12-34% en cohorte B 20% (IC 95% 12-26%) en cohorte B2 Duración de la respuesta: no alcanzada SLP: mediana 2,1 meses (IC 95% 1,9-2,1); a 6 meses 25%; a 12 meses 17% OS: mediana 8 meses (IC 95% 6-10); a 6 meses 58%; a 12 meses 38%
Análisis por subgrupos	<u>CPS positivo (≥1%) frente a negativo (<1%):</u> TRO: 21% vs 6% (p = 0,023) SLP: 2,1 vs 2 meses (p = 0,026) SG: 10 vs 5 meses (p = 0,008)

AA: acontecimiento adverso; TRO: tasa de respuestas objetiva; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global

La mediana de edad de los pacientes fue de 60 años (RIQ, 20-84) y el 83% fueron hombres. Un 74% había recibido al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico, el 91% había recibido un régimen de platino y el 57% había recibido además tratamiento con cetuximab. Un 77% fueron HPV negativos y un 23% HPV positivos. En el momento de análisis de los datos presentados a continuación (26 de Abril de 2016) la mediana de duración de seguimiento había sido de 9 meses (RIQ, 0,2-32). En ese momento, un 88% de los pacientes había discontinuado el tratamiento, 124 pacientes por enfermedad progresiva y 23 por acontecimientos adversos. Dieciocho pacientes (9%) completaron los dos años de tratamiento con pembrolizumab.

En la tabla 1 se muestran los principales resultados de seguridad. Ocurrieron acontecimientos adversos (AA) relacionados con el tratamiento en un 64% de los pacientes, un 13% experimentó AA grado 3-4, un 6% discontinuó el tratamiento por AA y no hubo muertes atribuibles al tratamiento. Los AA inmunomediados y las reacciones infusionales, independientemente de la causalidad atribuida por el investigador, ocurrieron en el 24% de los pacientes. Entre ellos los que tuvieron lugar en más de dos pacientes fueron el hipotiroidismo, la neumonitis, la insuficiencia adrenal y la tiroiditis, en la mayoría de los casos de intensidad grado 1-2.

En cuanto a la actividad antitumoral, se encontró una tasa de respuesta objetiva en el 18% de los pacientes (IC 95%, 13-24%). Hubo 8 pacientes (4%) con respuesta completa (CR) y 26 (14%) con respuesta parcial. Noventa y tres pacientes (48%) presentaron enfermedad progresiva como mejor respuesta (Figura 2). La TRO entre los pacientes HPV positivos y HPV negativos fue del 24% (IC 95%, 13-40%) y 16% (IC 95%, 10-23%) respectivamente.

La TRO fue comparable entre los pacientes que habían recibido previamente platino y los que además habían recibido cetuximab, 17% (IC 95%, 12-23%) y 15% (IC 95%, 9-23%) respectivamente.

Entre los pacientes que respondieron, la mediana del tiempo a la respuesta fue de 2 meses (RIQ, 2-17 meses) y la mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó. En

base a las estimaciones de Kaplan-Meier un 85% de las respuestas duraron más de 6 meses y un 71% más de 12 meses (figura 3)

En el momento del corte de datos, entre los pacientes en respuesta 15 se mantenían en tratamiento, 2 habían discontinuado tras alcanzar una RC y 5 completaron el estudio tras haber recibido pembrolizumab durante 2 años.

La mediana de la SLP fue de 2,1 meses (IC 95%, 1,9-2,1 meses), al cabo de 6 meses y un año el 25% y el 17% de los pacientes respectivamente estaban libres de progresión. La mediana de SG fue de 8 meses (IC 95%, 6-10 meses), al cabo de 6 meses y un año el 58% y el 38% de los pacientes respectivamente estaban vivos¹³.

En cuanto al análisis de biomarcadores, hubo 188 pacientes con muestras tumorales disponibles para el análisis. Al evaluar la expresión de PD-L1 utilizando el método de puntuación TPS y CPS un 65% y un 81% de los pacientes respectivamente fueron positivos. Cuando la positividad al PD-L1 se evaluó utilizando el método de puntuación CPS, las diferencias entre las TRO, la SLP y la SG fueron significativas entre los pacientes PD-L1 positivos y los negativos, mientras que con el método de puntuación TPS no se encontraron diferencias. La TRO fue del 21% para los pacientes con CPS ≥ 1 frente al 6% en los negativos ($p = 0,023$). Los mismos grupos para el análisis de SLP fueron de 2,1 meses (1,9-3,2) frente a 2 meses (1,7-2,2); $p = 0,026$. Y finalmente, para SG de 10 meses (9,3-13) frente a 5 meses (3-8); $p = 0,008$.

Figura 1. Cohortes de CCECC r/m del estudio KEYNOTE-012

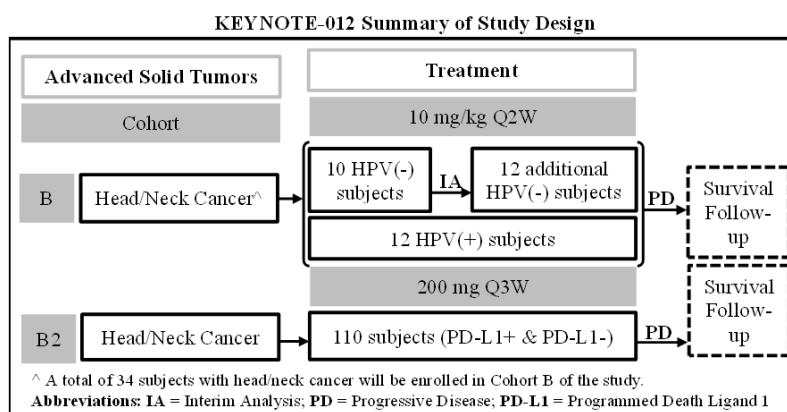
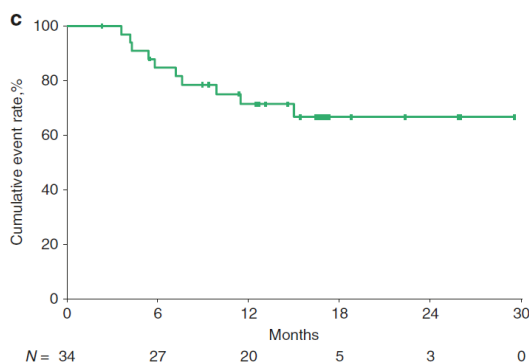


Figura 2. Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en las cohortes de CCECC r/m del estudio KEYNOTE-012

Treatment-related adverse event	Any grade occurring in $\geq 2\%$ of patients (No. (%))
Any	123 (64)
Fatigue	42 (22)
Hypothyroidism	19 (10)
Rash	18 (9)
Pruritus	16 (8)
Appetite decrease	16 (8)
Pyrexia	12 (6)
Nausea	11 (6)
Arthralgia	10 (5)
Dry skin	9 (5)
Weight decrease	9 (5)
AST level increase	6 (3)
Facial swelling	6 (3)
Anaemia	8 (4)
ALT level increase	5 (3)
Myalgia	5 (3)
Diarrhoea	5 (3)
Pneumonitis	5 (3)
Stomatitis	4 (2)
Vomiting	4 (2)
Chills	4 (2)
Blood TSH level increase	4 (2)
Hyponatremia	4 (2)
Maculopapular rash	4 (2)
	<i>Grade 3/4 occurring in ≥ 2 patients (No. (%))</i>
Any	24 (13)
ALT level increase	3 (2)
AST level increase	3 (2)
Hypothyroidism	2 (1)
Fatigue	2 (1)
Appetite decrease	2 (1)
Hyponatremia	2 (1)
Pneumonitis	2 (1)
Facial swelling	2(1)
	<i>Rare events of interest (No. (%) [grade])</i>
Immune-mediated	
Adrenal insufficiency	2 (1) [1, 2]
Colitis	1 (1) [3]
Diabetic ketoacidosis	1 (1) [4]
Type 1 diabetes mellitus	1 (1) [3]
Cardiac	
Atrial fibrillation	1 (1) [3]
Congestive heart failure	1 (1) [3]

ALT alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase, TSH thyroid stimulating hormone

Figura 3. Estimación de la duración de la respuesta según el método de Kaplan Meier para los pacientes que alcanzan respuesta parcial o completa (RECIST v1.1) en las cohortes de CCECC r/m del estudio KEYNOTE-012



KEYNOTE-055

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio:

Referencia.

Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu S V., Gilbert J, et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. J Clin Oncol [Internet]. 2017 May 10 [cited 2018 Nov 27];35(14):1542–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328302>

Resumen del ensayo:

Estudio fase 2 no randomizado, abierto y multicéntrico, que evalúa la seguridad, tolerabilidad y actividad antitumoral de pembrolizumab a dosis de 200 mgr cada 3 semanas en pacientes con CCECC r/m que hubieran progresado a platino y cetuximab (durante el tratamiento o en los 6 meses posteriores). Se planeó análisis por subgrupos según estado de HPV y PD-L1 (medido mediante CPS).

Los resultados en cuanto a TRO fueron de 16% sin diferencias estadísticamente significativas según el estado de HPV o PD-L1. La SLP fue de 2.1 meses con una mediana de duración de la respuesta de 8 meses y la SG de 8 meses. Se detectaron acontecimientos adversos G3-4 en el 15% de los pacientes.

Tipo de ensayo clínico: fase 2 no randomizado, abierto, multicéntrico y de un solo brazo.

Nº de pacientes: 171

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control: Pembrolizumab a dosis de 200 mg cada tres semanas; sin fármaco control

Duración del tratamiento: hasta confirmación de progresión, toxicidad inaceptable, retirada del estudio por decisión del paciente o del investigador o por completar el tratamiento durante un periodo de 24 meses. Los pacientes con estabilidad clínica, pero con progresión radiológica podían seguir tratamiento hasta confirmar dicha progresión. Los pacientes con respuesta completa podían discontinuar el tratamiento si habían completado, al menos, 24 semanas de tratamiento.

- Objetivos:

- objetivo principal: evaluar la tasa de respuesta objetiva (TRO) utilizando criterios RECIST 1.1 mediante una revisión radiológica central e independiente
- objetivos secundarios: supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y duración de la respuesta (DR), TRO según estado de HPV y PD-L1, toxicidad

- Variables:

- variable principal: TRO evaluada de forma centralizada
- variables secundarias: SLP, SG, DR, estado de HPV determinado de forma local, sobreexpresión de PD-L1 mediante CPS determinado de forma centralizada, acontecimientos adversos según la CTC v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0).

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Se incluyeron pacientes mayores de edad, con un estado funcional ECOG 0-1 y una adecuada funcionalidad orgánica.

Debían presentar un diagnóstico confirmado mediante histología o citología de CCECC r/m incurable mediante terapias locales. Los pacientes debían haber progresado a un régimen de quimioterapia basada en platino y a cetuximab. La terapia con platino y cetuximab no necesariamente había de darse de manera conjunta, sin embargo los pacientes tenían que haber progresado en un periodo de 6 meses desde la última dosis para cada una de las terapias. La enfermedad debía ser medible mediante criterios RECIST 1.1 y no se estableció un límite en cuanto al número de tratamientos previos. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con metástasis activas en SNC y/o meningitis carcinomatosa, pacientes con enfermedad autoinmune que requirió algún tratamiento sistémico en los últimos dos años, tratamiento previo con un agente anti-PD1 o anti-PD-L1, infección activa, neumonitis no infecciosa activa y pacientes HIV, HBV y HVC.

Los pacientes debían tener disponible una muestra de tejido tumoral para el análisis del biomarcador PD-L1, que se llevó a cabo de manera retrospectiva en base al test de Dako PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. La puntuación positiva combinada (CPS) se eligió como biomarcador exploratorio

- Análisis estadístico

Los datos de seguridad y eficacia fueron evaluados en los pacientes que hubieran recibido, al menos, una dosis de pembrolizumab. Los datos de eficacia se evaluaron, asimismo, por subgrupos según el estado de HPV y la sobreexpresión de PD-L1.

El número de pacientes a reclutar fue de 150 asumiendo que 135 serían evaluables para eficacia. De esta manera el estudio tiene un poder del 85% para demostrar una TRO > 5% asumiendo un error tipo I del 1,25% si la TRO fuera de 13%. Para demostrar esta hipótesis se requería que hubiera respuesta en, al menos, 14 de los 135 pacientes. Se estableció un valor de $p < 0,0125$ para aceptar la hipótesis de eficacia.

Los resultados de SLP, SG y DR se calcularon con el método de Kaplan-Meier.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

Se trata de un estudio desarrollado en un grupo de población homogénea y representativa de un perfil de pacientes habitual en la práctica clínica habitual (CCECC r/m no tributario de tratamiento radical y en progresión a platino y cetuximab). Plantea objetivos adecuados y prevee el análisis por subgrupos. Para el análisis de PD-L1 se elige una herramienta diagnóstica validada por la FDA. Los resultados consiguen los objetivos previstos y son consistentes con el resto de literatura publicada en esta situación clínica.

Como debilidades del estudio destacar que el intervalo exigido de progresión a menos de 6 meses de finalizar el tratamiento con platino y cetuximab es cuestionable, que no se testaba de forma centralizada el HPV y que para el análisis de CPS con punto de corte en 1% el grupo de pacientes con determinación <1% resulta muy escaso (n=26). Igualmente, sería deseable testar en ensayos clínicos otros biomarcadores predictivos de respuesta diferentes del PD-L1.

Resultados

La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años (RIQ, 20-84) y el 81% fueron hombres. El 75% de los pacientes había recibido 2 o más tratamientos previos. El 22% de los tumores fueron HPV relacionados. Se determinó la positividad de PD-L1 mediante CPS, el porcentaje de pacientes con expresión $\geq 1\%$ fue del 82% y de pacientes con expresión $\geq 50\%$ fue del 28%. En el momento de análisis de los datos publicados (22 de Abril de 2016) la mediana de duración del seguimiento había sido de 7 meses (RIQ, 0-17) y 36 pacientes (21%) continuaba recibiendo pembrolizumab.

En cuanto a la actividad antitumoral, la TRO fue del 16% (IC 95%, 11-23%; $p < 0,001$). Un paciente alcanzó una respuesta completa y 27 (16%) alcanzaron una respuesta parcial. La TRO entre los pacientes HPV positivos y HPV negativos fue comparable 16% y 15% respectivamente (Figura 4). El tiempo hasta la respuesta fue de 2 meses y la mediana de la duración de la respuesta fue de 8 meses (RIQ, 2+-12+). En el momento del corte de datos un 75% de los respondedores mantenían la respuesta y en 8 pacientes esta duró al menos 6 meses

La mediana de SLP fue de 2,1 meses (IC 95%, 2,1-2,1), a los 6 meses un 23% de los pacientes se mantenían libres de progresión. La mediana de SG fue de 8 meses (IC 95%, 6-11), a los 6 meses un 59% de los pacientes se mantenían con vida en la población global.

En cuanto al análisis de biomarcadores los resultados se muestran en la (Figura 5)

En lo relativo a los aspectos de seguridad del estudio, los resultados fueron consistentes con los encontrados en el estudio KEYNOTE-012. En el momento de corte de datos los

pacientes habían recibido pembrolizumab una mediana de 90 días (RIQ, 1-401). Reportaron acontecimientos adversos (AA) de cualquier grado un 64% de los pacientes, siendo la fatiga, el hipotiroidismo, las náuseas, el aumento de AST y la diarrea los más frecuentes. La mayoría de los AA fueron de grado 1-2, un 15% de los pacientes reportó AA grado 3 o mayor. Los únicos AA inmunomediados reportados en más del 2% de los pacientes fueron el hipotiroidismo (16%), la neumonitis (4%) y el hipertiroidismo (2%). Siete pacientes (4%) discontinuó debido a AA relacionados con el tratamiento y un paciente murió por una neumonitis relacionada con el tratamiento.

En conclusión, los resultados del estudio KEYNOTE-055 demostraron la actividad antitumoral de pembrolizumab en pacientes con CCECC r/m con resultados consistentes con los encontrados en el estudio KEYNOTE-012, las respuestas fueron duraderas en una población de pacientes muy pre-tratados donde un 75% había recibido dos o más terapias previas y fue independiente del estado de HPV. Pembrolizumab demostró un perfil de tolerabilidad aceptable.

En cuanto al papel de la expresión de PD-L1 en relación a la respuesta a pembrolizumab, los resultados de este estudio reproducen los hallazgos encontrados en el estudio KEYNOTE-012, encontrándose una correlación entre la TRO y la expresión de PD-L1.

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio:	
Referencia:	
Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu S V., Gilbert J, et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. J Clin Oncol [Internet]. 2017 May 10 [cited 2018 Nov 27];35(14):1542–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328302	
Variable	Pembrolizumab
Variable principal	TRO 16% (IC 95% 11-23; $p < 0,001$)
Variables secundarias	Duración de la respuesta: 8 meses (RIQ 2+-12+) SLP: mediana 2,1 meses (IC 95% 2,1-2,1); a 6 meses 23% OS: mediana 8 meses (IC 95% 6-11); a 6 meses 59%
Análisis por subgrupos	<u>CPS positivo frente a negativo ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$):</u> TRO: 18% vs 12% <u>CPS positivo frente a negativo ($\geq 50\%$ vs $< 50\%$):</u> TRO 27% vs 13% <u>HPV positivo frente a negativo</u> TRO 16% vs 15%

Figura 4: Actividad antitumoral de pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-055

Response Evaluation	All Patients* (N = 171)		HPV Positive† (n = 37)		HPV Negative† (n = 131)	
	No.	% (95% CI)‡	No.	% (95% CI)‡	No.	% (95% CI)‡
Overall response rate	28	16 (11 to 23)	6	16 (6 to 32)	20	15 (10 to 23)
Complete response	1	1 (0 to 3)	0	0 (0 to 10)	1	1 (0 to 4)
Partial response	27	16 (11 to 22)	6	16 (6 to 32)	19	15 (9 to 22)
Stable disease	33	19 (14 to 26)	6	16 (6 to 32)	26	20 (13 to 28)
Progressive disease	87	51 (43 to 59)	21	57 (40 to 73)	66	50 (42 to 59)
Nonevaluable§	4	2 (1 to 6)	0	0 (0 to 10)	4	3 (1 to 8)
Data unavailable	19	11 (7 to 17)	4	11 (3 to 25)	15	12 (7 to 18)

NOTE. Confirmed responses per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, per central imaging vendor review.

Abbreviation: HPV, human papillomavirus.

*Patients who received one or more doses of pembrolizumab.

†HPV status determined using p16 immunohistochemistry for tumors of the oropharynx. Nonoropharyngeal tumors were considered HPV negative.

‡On the basis of binomial exact confidence interval method.

§Images were not evaluable.

||Data were unavailable because of death or withdrawal from the study before the first scheduled scan.

Figura 5: Actividad Antitumoral de pembrolizumab de acuerdo a los niveles de expresión de PD-L1 en el estudio KEYNOTE-055

Response Evaluation	CPS $\geq$ 1% (n = 140)		CPS < 1% (n = 26)		CPS $\geq$ 50% (n = 48)		CPS < 50% (n = 118)	
	No.	% (95% CI)*	No.	% (95% CI)*	No.	% (95% CI)*	No.	% (95% CI)*
Overall response rate	25	18 (12 to 25)	3	12 (2 to 30)	13	27 (15 to 42)	15	13 (7 to 20)
Complete response	1	1 (0 to 4)	0	0 (0 to 13)	1	2 (0 to 11)	0	0 (0 to 3)
Partial response	24	17 (11 to 24)	3	12 (2 to 30)	12	25 (14 to 40)	15	13 (7 to 20)
Stable disease	23	16 (11 to 24)	7	27 (12 to 48)	7	15 (6 to 28)	23	20 (13 to 28)
Progressive disease	73	52 (44 to 61)	13	50 (30 to 70)	18	38 (24 to 53)	68	58 (48 to 67)
Nonevaluable	2	1 (0 to 5)	2	8 (1 to 25)	0	0 (0 to 7)	4	3 (1 to 9)
Data unavailable	17	12 (7 to 19)	1	4 (0 to 20)	10	21 (11 to 35)	8	7 (3 to 13)

NOTE. Confirmed responses per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, per central imaging vendor review.

Abbreviations: CPS, combined positive score; PD-L1, programmed death ligand 1.

*On the basis of binomial exact confidence interval method.

KEYNOTE-040

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio:

Referencia.

CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 27]. Available from: www.ema.europa.eu/contact

Resumen del ensayo:

Ensayo fase III abierto, aleatorizado multicéntrico y comparativo de pembrolizumab frente a quimioterapia en pacientes con CCECC r/m que progresan durante o tras un régimen de quimioterapia basada en platino independientemente de su estado de expresión de PD-L1.

Estudio que tiene como objetivo estudiar la eficacia y seguridad de pembrolizumab comparado con una quimioterapia de elección por parte del investigador (metotrexato, docetaxel o cetuximab) en pacientes con CCECC (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe) en los que la enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino y no candidatos a recibir tratamiento local con intención curativa.

Los pacientes se estratificaron por expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 50% frente a TPS<50%), estado de VPH (proteína p16 positivo frente a negativo) y estado funcional ECOG (0 frente a 1), y a continuación, se aleatorizaron (1:1) para recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o uno de los tres tratamientos estándar (metotrexato, docetaxel o cetuximab).

Tipo de ensayo clínico: ensayo fase III abierto, aleatorizado multicéntrico y comparativo

Nº de pacientes:

Un total de 495 pacientes accedieron al estudio, entre ellos 129 (26%) tenían tumores que expresaban PD L1 con un TPS $\geq$ 50% de acuerdo al Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD L1 22C3 pharmDxTM.

- 247 pacientes fueron asignados al grupo de pembrolizumab, de los cuales 246 fueron tratados.
- 248 pacientes fueron asignados al grupo del régimen de quimioterapia a elección del investigador, de los cuales 234 fueron tratados (64 metotrexato, 99 docetaxel y 71 cetuximab).

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control:

Pembrolizumab fue administrado a una dosis fija de 200 mg en una infusión de 30 minutos cada 3 semanas.

En la rama del tratamiento estándar las opciones de tratamiento quimioterápico a elección del investigador fueron:

- Metotrexato 40 mg/m² una vez por semana (con la opción de un incremento máximo a 60 mg/m² IV una vez por semana en ausencia de toxicidad)
- Docetaxel 75 mg/m² IV cada tres semanas
- Cetuximab, pauta de inducción a una dosis de 400 mg/m² IV seguida de una dosis de mantenimiento de 250 mg/m² IV una vez por semana

Duración del tratamiento: hasta los dos años o menos en caso de progresión de la enfermedad documentada, acontecimiento adverso inaceptable o decisión del investigador o del paciente. La duración de los regímenes de quimioterapia se determinó hasta progresión de la enfermedad documentada, acontecimiento adverso inaceptable o decisión del investigador o del paciente.

En caso de pacientes que presentaran una respuesta completa se podía valorar la discontinuación del tratamiento si los pacientes habían recibido tratamiento con pembrolizumab durante al menos 24 semanas y habían recibido al menos dos tratamientos posteriores a la confirmación de la respuesta completa.

Por protocolo, los pacientes con progresión de la enfermedad que se encontraban clínicamente estables podían continuar con el tratamiento si a juicio del investigador esto suponía un beneficio clínico para el paciente. Los pacientes que progresaban en el brazo de las quimioterapias no podían por protocolo cruzar al brazo de pembrolizumab.

- Objetivos:

- objetivo principal: evaluar la supervivencia global (SG) en la población por intención de tratar (ITT), independientemente de la expresión de PD-L1, en pacientes con CCECC r/m en progresión durante o tras un régimen de quimioterapia basada en platino tratados con pembrolizumab en comparación con un régimen de quimioterapia a elección del investigador (metotrexate, docetaxel o cetuximab)

- objetivos secundarios:

- Evaluar la SG en la población de pacientes con una expresión de PD-L1 CPS $\geq$ 1 tratados con pembrolizumab en comparación con un régimen de quimioterapia a elección del investigador (metotrexate, docetaxel o cetuximab).
- Evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) en la población por ITT y en la población de pacientes con una expresión de PD-L1 CPS $\geq$ 1 tratados con pembrolizumab en comparación con un régimen de quimioterapia a elección del investigador (metotrexato, docetaxel o cetuximab). La SLP representa el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión documentada de la enfermedad o muerte del paciente por cualquier causa. La TRO refleja el porcentaje de pacientes con una respuesta completa o parcial confirmada. Tanto la SLP como la TRO fueron evaluados por un comité de evaluación radiológica centralizado siguiendo los criterios RECIST 1.1.
- Evaluar el tiempo hasta la progresión y la duración de la respuesta (DR) en la población ITT y en la población de pacientes con una expresión de PD-L1 CPS $\geq$ 1 tratados con pembrolizumab en comparación con un régimen de quimioterapia a elección del investigador (metotrexate, docetaxel o cetuximab). El tiempo hasta la progresión representa el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión documentada de la enfermedad. La DR refleja el tiempo desde la primera evidencia documentada de respuesta completa o parcial hasta la progresión de la enfermedad o la muerte. Ambos objetivos secundarios fueron evaluados por un comité de evaluación radiológica centralizado siguiendo los criterios RECIST 1.1.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de pembrolizumab en pacientes con CCECC r/m en progresión durante o tras un régimen de quimioterapia basada en platino en comparación con un régimen de quimioterapia a elección del investigador (metotrexate, docetaxel o cetuximab).

-objetivos exploratorios

- Evaluar la SG, SLP, TRO y DR en la población de pacientes con una expresión de PD-L1 TPS $\geq$ 50% tratados con pembrolizumab en comparación con un régimen de quimioterapia a elección del investigador (metotrexate, docetaxel o cetuximab)
- Evaluar los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud desde la situación basal, comparando la población que recibió tratamiento con pembrolizumab con el grupo que recibió el régimen de quimioterapia a elección del investigador (metotrexate, docetaxel o cetuximab)

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Edad $\geq$ 18 años
- Tener un diagnóstico confirmado mediante histología o citología de CCECC (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe) recurrente (enfermedad recurrente que no es candidata a tratamiento curativo con terapias locales y/o sistémicas) o metastásico (diseminado).
- El fallo previo a quimioterapia basada en platino se definió como:
 - a) Progresión de la enfermedad tras una quimioterapia basada en platino para enfermedad recurrente (no candidata a tratamiento curativo) /enfermedad metastásica. La progresión de la enfermedad podía ocurrir en cualquier momento durante o tras el régimen de quimioterapia basada en platino administrado como 1L o 2L en el escenario clínico recurrente/metastásico
 - b) Recurrencia/progresión dentro de los 6 meses posteriores a la terapia multimodal utilizando platino (escenario clínico localmente avanzado)
- Tener resultados de un test local de positividad a HPV para cáncer orofaríngeo definido como un test de IHC p16 utilizando el método de evaluación CINtec® con un punto de corte del 70%. La estratificación del HPV solo se requirió para los pacientes con cáncer orofaríngeo. Los pacientes con cánceres de la cavidad oral, hipofaringe y laringe no tuvieron que someterse al test de HPV ya que por convención estos cánceres se consideran HPV negativos
- Tener disponible una muestra de tejido para evaluación del PD-L1 y una enfermedad medible según criterios RECIST 1.1, ECOG 0-1 y una funcionalidad orgánica adecuada

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Enfermedad candidata a terapia local administrada con intención curativa
- Enfermedad progresiva dentro de los 3 meses posteriores a la finalización del tratamiento curativo en pacientes con CCECC locorregional avanzado o recurrente (este criterio de exclusión es sólo aplicable para pacientes que no han recibido tratamiento en el escenario clínico recurrente/metastásico)
- Pacientes tratados con 3 o más regímenes sistémicos administrados para enfermedad recurrente y/o metastásica

- Los pacientes previamente tratados en el escenario clínico recurrente o metastásico o resistentes en el escenario clínico localmente avanzado a uno de los tres fármacos administrados como estándar de tratamiento (metotrexato, docetaxel o cetuximab) no podrían recibir el mismo fármaco si fueran randomizados a la rama del estándar de tratamiento
- Diagnóstico de inmunodeficiencia, o estar recibiendo corticoides sistémicos u otro tipo de terapia inmunosupresora dentro de los 7 días previos a la primera dosis de tratamiento del estudio.
- Tratamiento previo con
 - a) Un agente anti-PD-1, anti-PD-L1, o anti-PD-L2
 - b) Un anticuerpo monoclonal anti-cáncer dentro de las 4 semanas previas al día 1 del estudio o pacientes no recuperados de acontecimientos adversos debidos a agentes administrados más de 4 semanas antes
 - c) Quimioterapia, terapia dirigida o radiación dentro de las dos semanas previas al día 1 del estudio o pacientes no recuperados de acontecimientos adversos debidos a agentes administrados previamente (los pacientes con neuropatía grado 2 o alopecia grado ≤ 2 son una excepción a este criterio y podían participar en el estudio)
 - d) Terapia o dispositivos en investigación dentro de las 4 semanas previas a la randomización
- Malignidades adicionales dentro de los 5 años previos a la randomización, con la excepción de pacientes con carcinoma cutáneo de células basales tratado con intención curativa y/o cánceres cervicales in situ resecados y/o cánceres de mama
- Metástasis activas en sistema nervioso central y/o meningitis carcinomatosa. Los pacientes con metástasis cerebrales previamente tratadas podrían participar si se encontraban estables (sin evidencia de progresión documentada por imagen durante al menos 4 semanas previas a la primera dosis de tratamiento del estudio y con cualquier síntoma neurológico previo recuperado), sin evidencias de nuevas o aumento de tamaño en previas metástasis cerebrales, y sin utilizar corticoides durante al menos 7 días previos a recibir el tratamiento del estudio. Esta excepción no incluye meningitis carcinomatosa, que se encuentra excluida al margen de la estabilidad clínica
- Enfermedad autoinmune activa que haya requerido tratamiento sistémico durante los 2 años previos (agentes modificadores de la enfermedad, corticoides o fármacos inmunosupresores)
- Neumonitis activa no-infecciosa, infección activa que requiera terapia sistémica, historia conocida de HIV, infección activa por el virus de la Hepatitis B o de la Hepatitis C
- Mujeres embarazadas o lactantes

Razones del cambio del método de puntuación y del punto de corte para determinación de PD-L1 de $\text{TPS} \geq 50\%$ a $\text{CPS} \geq 1$

El TPS se define como el porcentaje de células viables del tumor que muestran una tinción completa o parcial de la membrana celular con cualquier intensidad. El $\text{TPS} \geq 50\%$ se consideró inicialmente como método de puntuación principal para evaluar el estado de expresión del PD-L1 y como factor de estratificación en el estudio KEYNOTE-040. Datos provenientes de la literatura, del estudio KEYNOTE-012 y de otros tumores sólidos mostraron que la expresión de PD-L1 en las células inmunológicas infiltrantes del tumor contribuía a predecir el resultado clínico en pacientes tratados con pembrolizumab. Por esta razón se desarrolló un nuevo sistema de puntuación denominado combined positive score (CPS). El CPS se define como el número de células que presentan tinción al PD-L1 (células tumorales, linfocitos y macrófagos) dividido por el número total de células viables del tumor y multiplicado por 100.

Para entender el papel que la expresión del PD-L1 por parte de las células inflamatorias infiltrantes podía tener como predictor del beneficio con pembrolizumab en los pacientes con CCECC, se llevó a cabo una evaluación retrospectiva de puntuaciones IHC de 190 pacientes con CCECC participantes en las cohortes del KEYNOTE-012 B (61 pacientes, PD-L1 $\geq 1\%$) y B2 (132 pacientes, cualquier estado de expresión de PD-L1). Las curvas ROC correspondientes a CPS y TPS mostraron una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.004$, bilateral) en el área bajo la curva.

La cohorte B2 (con cualquier estado de expresión de PD-L1) se analizó sola. La incorporación de la tinción de las células inflamatorias mejoró la sensibilidad para detectar a los respondedores (Figura 6).

Con todo ello, previo al análisis de los datos, se llevó a cabo una enmienda en el protocolo del estudio KEYNOTE-040 para incluir el $\text{CPS} \geq 1$ como método principal de puntuación y punto de corte de expresión de PD-L1. La expresión de PD-L1 en base al $\text{TPS} \geq 50\%$ también se analizó, pero como un objetivo exploratorio pre-definido.

- Análisis estadístico

Para el análisis de los datos de eficacia se utilizó la población por intención de tratar (ITT)

El método de Kaplan-Meier se utilizó para estimar las curvas de supervivencia. Las diferencias en supervivencia entre los tratamientos se valoraron mediante la prueba log-rank. Se determinaron los cocientes de riesgo (HR de sus siglas en inglés, hazard ratio) junto con sus intervalos de confianza al 95% correspondientes empleando el modelo de riesgo proporcional Cox estratificado y el método de remuestreo de Efron. Los mismos factores de estratificación utilizados para la randomización se aplicaron tanto a la prueba log-rank estratificada como al modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado para toda la población así como para la población $\text{CPS} \geq 1$. Para el análisis primario de SG en todos los pacientes, se llevó a cabo un análisis adicional de sensibilidad sustituyendo los pacientes PD-L1 fuertemente expresores vs los no fuertemente expresores por los pacientes $\text{CPS} \geq 1$ vs $\text{CPS} < 1$ en el análisis estratificado.

Se esperaba que los pacientes en la rama de las quimioterapias discontinuaran el tratamiento antes que los pacientes en la rama de pembrolizumab pudiendo cambiar a otro tratamiento antiPD1 tras la verificación de enfermedad progresiva por parte del comité central. Como análisis exploratorio se utilizó el modelo RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time) propuesto por Robins and Tsiatis (1991) para ajustar el efecto del crossover a otras terapias antiPD1 sobre la SG

Para la variable de SLP se definió el mismo análisis que para la SG basado en el método de Kaplan Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

La tasa de error tipo I para este estudio se controló al 2,5% (unilateral) con el alfa completa asignada a la hipótesis de SG en todos los pacientes (H1).

Los análisis múltiples de las variables de eficacia adicionales se dividieron en 3 poblaciones:

- Población ITT - (variable principal)
- Población CPS ≥ 1 - (variable secundaria)
- Población TPS $\geq 50\%$ - (variable exploratoria)

Para llevar a cabo el plan de análisis estadístico de las múltiples variables del estudio KEYNOTE-040 se pre-especificó una estrategia de comparaciones múltiples jerarquizada, aplicando de manera escalonada un valor asignado de alfa unilateral de 0,025.

La figura 7 muestra el orden jerárquico para la evaluación de las variables secundarias y el esquema de distribución de alfa de acuerdo al método de Maurer y Bretz.

Las diferencias en la TRO entre los dos grupos de tratamiento se comprobaron aplicando el método de Miettinen y Nurminen estratificado. Se proporcionaron los intervalos de confianza al 95% para la diferencia en las tasas de respuesta entre la rama de pembrolizumab y la rama de las quimioterapias. Para la estratificación se emplearon los mismos factores de estratificación que fueron empleados en el proceso de aleatorización.

La duración de la respuesta se resumió de manera descriptiva utilizando medianas y cuartiles del análisis de Kaplan-Meier, incluyendo sólo a aquellos pacientes con respuesta completa o parcial.

En el subgrupo de pacientes fuertemente expresores definido por un TPS $\geq 50\%$ se llevó a cabo un análisis exploratorio para evaluar el efecto del tratamiento con pembrolizumab comparado con la rama de las quimioterapias tanto para la SG, la SLP y la TRO: Se utilizaron los criterios RECIST 1.1 evaluados por un comité de radiología ciego e independiente.

Se utilizaron análisis de datos longitudinales y descriptivos para evaluar los resultados informados por los pacientes. EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ H&N35, and EQ-5D se resumieron como parte del análisis exploratorio.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco.

Se trata de un ensayo fase III randomizado con objetivo principal de SG. Bien dimensionado con un número suficiente de pacientes. Refleja de forma adecuada el contexto clínico diana (pacientes que hayan progresado a quimioterapia basada en platino sin un intervalo de tiempo predefinido excepto en el caso de que se trate de un tratamiento multimodal para enfermedad locoregional; en este último caso se exige un intervalo de tiempo entre 3 y 6 meses de fin de tratamiento). En cuanto a la determinación de biomarcadores, se define el método para la determinación de HPV (INQ de p16 medida con CINtec®) y el PD-L1 se hace de forma centralizada con dos escores diferentes (TPS y CPS).

La principal debilidad del estudio consiste en el cambio en el modo de determinar PD-L1. Es un ensayo diseñado para evaluar SG en la población global independientemente del estado de PD-L1. Se establece TPS como método de medición del PD-L1 y de estratificación. Sin embargo, con los datos de los estudios previos (ver más arriba) se decide cambiar la medición a CPS; se establecen objetivos secundarios según la positividad medida por CPS y se relega la medición según TPS a objetivo exploratorio. Sin embargo, los resultados finales de mayor impacto son en población definida por el nivel de corte 50% para TPS. Otro aspecto a reseñar es que para el análisis de los datos se establecen dos fechas de cierre de la base de datos al faltar la inclusión de 11 eventos en el primer análisis; de esta manera los resultados basados en el análisis con la segunda fecha de cierre de base de datos obtienen un valor "p" nominal sin ajustar por multiplicidad.

Resultados:

Un total de 699 pacientes en 100 centros distribuidos en 21 países fueron valorados para su inclusión en el estudio. Entre el 3 de Diciembre de 2014 y el 13 de Mayo de 2016 un total de 495 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron asignados aleatoriamente al grupo de pembrolizumab (247 pacientes) o al de quimioterapia (248), siendo estos pacientes la población por intención de tratar (ITT). En el grupo de pembrolizumab 246 de los 247 pacientes recibieron el tratamiento, el paciente que no lo recibió fue debido a un acontecimiento adverso. En la rama de quimioterapia 234 de los 268 recibieron el tratamiento; entre los 14 pacientes que no lo recibieron las causas fueron la retirada del consentimiento (10) el deterioro clínico (3) y la pérdida de seguimiento (1). Debido a que este desequilibrio podría haber ejercido un impacto negativo sobre el comportamiento de la rama del estándar de tratamiento en la población ITT, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad evaluando distintos escenarios que fueron consistentes con el análisis primario de SG de la población ITT.

Tanto las características demográficas como las características tumorales estuvieron repartidas de manera equivalente entre ambos brazos de tratamiento como se muestra en la Figura 8. Se observó una mediana de tamaño tumoral y una mayor variabilidad en el tamaño basal del tumor en la rama del estándar de tratamiento comparado con la rama de pembrolizumab, sin embargo análisis adicionales mostraron que la incorporación del

tamaño tumoral al modelo no cambió sustancialmente la magnitud del efecto de la SG. En la Figura 9 se muestran las características basales de la población TPS $\geq$ 50%.

El análisis primario de los datos se realizó con fecha de corte de datos de 15 de Mayo de 2017 y fecha de cierre de la base de datos (CBD) de 4 de Junio de 2017, sin embargo, la base de datos no recogió por completo los datos de todos los pacientes fallecidos a fecha 15 de Mayo de 2017, existiendo una recogida incompleta de datos de supervivencia de 11 de los 388 pacientes con evento. Por esta razón se llevaron a cabo cambios en la base de datos para recoger todos los eventos de muerte y permitir la entrada de los datos de SG no recogidos el 4 de Junio de 2017, la fecha del último cambio fue el 13 de Octubre de 2017.

En este sentido, el único valor de “p” utilizado para realizar la inferencia estadística es el del análisis primario de SG en la población ITT basado en el cierre de base de datos 4 de Junio de 2017, el resto de valores de “p”, asignados a los resultados basados en la fecha de CBD 13 de Octubre de 2017, se consideran valores nominales y no se encuentran ajustados por multiplicidad.

Variable principal: Supervivencia Global (SG) (CBD 4 de Junio de 2017)

En el momento de CBD con fecha 4 de Junio de 2017, se incluyeron datos de 377 (97,2%) de los 388 pacientes que habían fallecido en la fecha de corte de datos de 15 de mayo de 2017. Con una mediana de duración del seguimiento para SG de 7,8 meses, intervalo entre 0,1 mes y 28,6 meses, el cociente de riesgo (HR) para SG fue de 0,82 (IC 95% 0,67-1,01, p=0,0316). La mediana de la SG fue de 8,4 meses para pembrolizumab en comparación con los 7,1 meses para el tratamiento estándar. Desde el punto de vista estadístico el resultado no fue significativo ya que no se cumplió la hipótesis primaria estadística pre-especificada de un límite del valor de “p” de 0,0175 para 377 eventos (muertes) (Figura 10).

Se observó que durante los primeros meses del estudio la curva de Kaplan Meier de pembrolizumab caía ligeramente o se solapaba con la curva del estándar de tratamiento, y que aproximadamente a partir de los cuatro meses se producía una clara divergencia entre ambas curvas (Figura 10). El porcentaje de pacientes vivos a los 12 meses fue del 37,1% (IC 95%: 31,0-43,1) y del 28,0% (IC 95%: 22,4-33,8) para las ramas de pembrolizumab y el estándar de tratamiento respectivamente (Figura 11). Tras un análisis llevado a cabo para identificar las características de los pacientes o de la enfermedad que podrían haber contribuido al cruce temprano de las curvas, se observó que la diferencia más relevante parecía estar relacionada con el estado de expresión de PD-L1. El número de pacientes que murieron tempranamente entre los que presentaban un TPS $\geq$ 50% fue menor, como se verá más adelante en el análisis de Kaplan Meier de SG en esta subpoblación de pacientes.

Variable principal: SG (CBD 13 de Octubre de 2017)

En el momento de CBD con fecha 13 de Octubre de 2017 la mediana de duración del seguimiento para SG fue de 7,5 meses, intervalo entre 0,1 mes y 28,6 meses. El cociente de riesgo para SG fue de 0,80 (IC 95% 0,65-0,98, p=0,01605), valor de “p” nominal. (Figuras 12 y 13)

Variable secundaria: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) (CBD 13 de Octubre de 2017)

No se observó un beneficio en SLP para pembrolizumab comparado con el estándar de tratamiento, cociente de riesgo de 0,96 (IC 95%: 0,78-1,16). Se observó una tendencia de las curvas a diverger a partir del mes 5, mostrando una diferencia absoluta del 4% en la

proporción de pacientes libres de progresión al mes 9 y al mes 12 a favor de pembrolizumab (Figura 14). La mediana de SLP fue de 2,1 meses (IC 95%: 2,1-2,3) y de 2,3 meses (IC 95%: 2,1-2,8) para pembrolizumab y estándar de tratamiento respectivamente (Figura 15).

Análisis de SG por subgrupos (CBD 13 de Octubre de 2017)

En el análisis de SG por subgrupos se observó una tendencia a un mayor beneficio con pembrolizumab en los pacientes PD-L1 positivos, especialmente cuando los pacientes eran altamente expresores. Igualmente se observó un mayor beneficio en SG en los pacientes que participaron en centros europeos (EU), aproximadamente un 62%, en comparación con los pacientes provenientes de centros en Norteamérica (NA) (Figura 16). Esta diferencia parece deberse a un mejor comportamiento de la rama del estándar de tratamiento en NA comparado con EU (mediana de SG 11,8 vs 6,4 meses respectivamente).

Aunque el crossover no estaba pre-especificado en el protocolo, tuvo lugar de forma no planificada. En total 42 pacientes recibieron una inmunoterapia subsiguiente, 31 en el brazo control (12,5%) y 11 en la rama de pembrolizumab. Por región geográfica 30 de los 42 pacientes provenían de centros en NA y 12 de centros en EU.

Variables secundarias: TRO, duración y tiempo hasta la respuesta (CBD 13 de Octubre de 2017)

La TRO evaluada por un comité ciego e independiente de acuerdo a los criterios RECIST 1.1 fue superior con pembrolizumab (14,6%, IC 95%: 10,4-19,6) comparado con el estándar de tratamiento (10,1%, IC95%: 6,6-14,5) (tablas 13 y 14). Esta TRO fue consistente con la evaluada por el investigador, 16,2% vs 10,1%, con la excepción de 4 RC adicionales recogidas en el grupo de pembrolizumab.

La mediana de la duración de la respuesta fue notablemente más larga con pembrolizumab (18,4 vs 5 meses) así como el porcentaje de pacientes con una respuesta mantenida durante ≥ 6 meses (75,1% vs 47,1%) (Figuras 17-19).

Variables exploratorias: SG y SLP en pacientes $TPS \geq 50\%$ (CBD 13 de Octubre de 2017)

En aquellos pacientes cuyos tumores fueron altamente expresores de PD-L1 (subpoblación $TPS \geq 50\%$), se observó un claro beneficio de pembrolizumab en comparación con el estándar de tratamiento en todas las variables de eficacia. Las curvas de SG no se cruzaron y aparecen claramente separadas desde el principio.

El cociente de riesgo para SG y SLP en pacientes $TPS \geq 50\%$ fue de 0,53 (IC 95%: 0,35-0,81, $p=0,00136$) y de 0,58 (IC 95%: 0,39-0,86, $p=0,0028$) respectivamente (Figuras 20 y 21). Valor de “p” nominal.

Los principales resultados del estudio en la población $TPS \geq 50\%$ se resumen en la Figura 22.

Variables exploratorias: Calidad de vida relacionada con la salud

Los cambios en los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-H&N35 se evaluaron desde el momento basal hasta las semanas 9 y 15. Tras 15 semanas de seguimiento los pacientes que recibieron pembrolizumab mantuvieron estable su estado de salud global, mientras que los pacientes en la rama del estándar de tratamiento mostraron un declive en su estado de salud global.

Figura 6: Estadística de la utilidad clínica para los puntos de corte de CPS y TPS: Cohorte B2 del estudio KEYNOTE-012 (N=132)

	CPS Cutoff			TPS Cutoff	
Performance Estimado	1	10	20	1%	50%
% VPP VPN	21,5 96,0	23,4 89,1	23,1 86,6	19,1 83,7	22,0 83,5
% Sensibilidad Especificidad	95,8 22,2	75,0 45,4	62,5 53,7	70,8 33,3	37,5 70,4
% Prevalencia	81,1	58,3	49,2	67,4	31,1

VPP: valor predictivo positivo, tasa de respuesta por encima del punto de corte (Cutoff)
 VPN: valor predictivo negativo, tasa de no respuesta por debajo del punto de corte (Cutoff)
 Prevalence: the percentage of patients with CPS scores above the cutoff

Figura 7. Evaluación jerarquizada de las variables en el estudio KEYNOTE-040

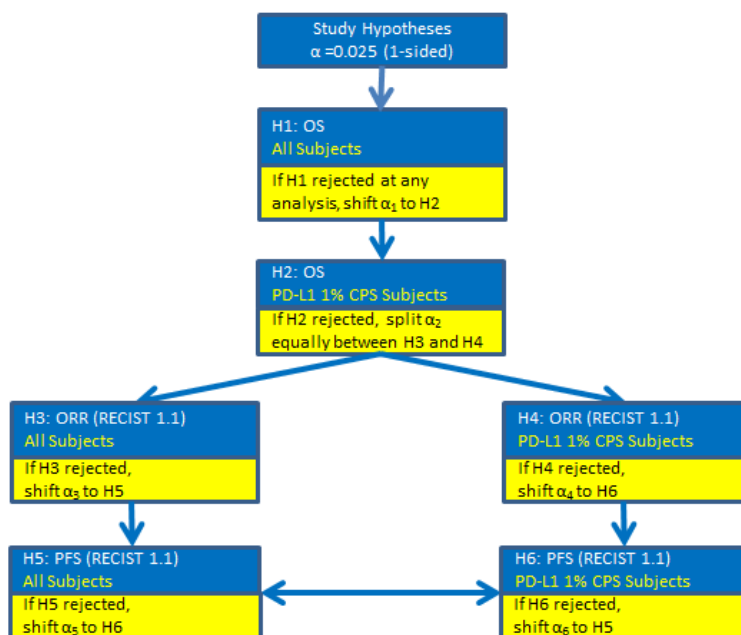


Figura 8: Características basales de los pacientes en el estudio KEYNOTE-040

	Pembrolizumab 200 mg Q3W	Standard Treatment	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects in population	247	248	495
Gender			

Male	207	(83.8)	205	(82.7)	412	(83.2)
Female	40	(16.2)	43	(17.3)	83	(16.8)
Age (Years)						
<65	165	(66.8)	167	(67.3)	332	(67.1)
>=65	82	(33.2)	81	(32.7)	163	(32.9)
Age (Years)						
<75	228	(92.3)	236	(95.2)	464	(93.7)
>=75	19	(7.7)	12	(4.8)	31	(6.3)
Age (Years)						
Mean	60.3		60.2		60.2	
SD	9.8		8.6		9.2	
Median						
Range	60.0		60.0		60.0	
	19 to 85		34 to 78		19 to 85	
Race						
American Indian or Alaska Native	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)
Black or African American	3	(1.2)	7	(2.8)	10	(2.0)
White	207	(83.8)	207	(83.5)	414	(83.6)
Asian	15	(6.1)	16	(6.5)	31	(6.3)
Multi-racial	4	(1.6)	3	(1.2)	7	(1.4)
Unknown	16	(6.5)	15	(6.0)	31	(6.3)
Region						
EU	147	(59.5)	158	(63.7)	305	(61.6)
NA	73	(29.6)	60	(24.2)	133	(26.9)
ROW	27	(10.9)	30	(12.1)	57	(11.5)
Smoking Status						
Never Smoked	68	(27.5)	66	(26.6)	134	(27.1)
Former Smoker	147	(59.5)	146	(58.9)	293	(59.2)
Current Smoker	32	(13.0)	36	(14.5)	68	(13.7)
Investigators Choice of Standard Therapy Identified Prior to Randomization						
Methotrexate	70	(28.3)	65	(26.2)	135	(27.3)
Docetaxel	123	(49.8)	110	(44.4)	233	(47.1)
Cetuximab	54	(21.9)	73	(29.4)	127	(25.7)
ECOG PS						
0	71	(28.7)	67	(27.0)	138	(27.9)
1	176	(71.3)	180	(72.6)	356	(71.9)
2	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)
HPV Status						
Positive	61	(24.7)	58	(23.4)	119	(24.0)
Negative	186	(75.3)	190	(76.6)	376	(76.0)
PD-L1 TPS Status						
TPS = 0%	103	(41.7)	93	(37.5)	196	(39.6)
1% ≤ TPS < 50%	79	(32.0)	87	(35.1)	166	(33.5)
TPS ≥ 50%	64	(25.9)	65	(26.2)	129	(26.1)
Missing	1	(0.4)	3	(1.2)	4	(0.8)
PD-L1 CPS Status						
CPS < 1	50	(20.2)	54	(21.8)	104	(21.0)
CPS ≥ 1	196	(79.4)	191	(77.0)	387	(78.2)
Missing	1	(0.4)	3	(1.2)	4	(0.8)
Current Disease Brain Metastases						
Yes	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(0.6)
No	247	(100.0)	245	(98.8)	492	(99.4)
Liver Metastases at Baseline						
Yes	30	(12.1)	27	(10.9)	57	(11.5)
No	217	(87.9)	221	(89.1)	438	(88.5)

Current Disease Primary Tumor						
T0, Tis	11	(4.5)	15	(6.0)	26	(5.3)
T1	16	(6.5)	16	(6.5)	32	(6.5)
T2	49	(19.8)	61	(24.6)	110	(22.2)
T3	44	(17.8)	48	(19.4)	92	(18.6)
T4	49	(19.8)	43	(17.3)	92	(18.6)
T4a	31	(12.6)	27	(10.9)	58	(11.7)
T4b	12	(4.9)	9	(3.6)	21	(4.2)
Tx	35	(14.2)	29	(11.7)	64	(12.9)
Current Disease Nodal Involvement						
NX N0	30	(12.1)	28	(11.3)	58	(11.7)
N1	57	(23.1)	50	(20.2)	107	(21.6)
N2	25	(10.1)	33	(13.3)	58	(11.7)
N3	110	(44.5)	119	(48.0)	229	(46.3)
	25	(10.1)	18	(7.3)	43	(8.7)
Current Disease Metastasis						
MX M0	7	(2.8)	6	(2.4)	13	(2.6)
M1	56	(22.7)	75	(30.2)	131	(26.5)
	184	(74.5)	167	(67.3)	351	(70.9)
Current Disease Overall Stage						
Stage II	5	(2.0)	7	(2.8)	12	(2.4)
Stage III	9	(3.6)	17	(6.9)	26	(5.3)
Stage IV	84	(34.0)	77	(31.0)	161	(32.5)
Stage IV A	22	(8.9)	30	(12.1)	52	(10.5)
Stage IV B	11	(4.5)	12	(4.8)	23	(4.6)
Stage IV C	116	(47.0)	105	(42.3)	221	(44.6)
Baseline Tumor Size (mm)						
Subjects with data	241		240		481	
Mean	65.2		77.2		71.2	
SD Median	41.3		72.3		59.0	
Range	57.0		63.0		59.0	
Interquartile range of tumour size (Q1, Q3)	15 to 276		12 to 825		12 to 825	
Interquartile range (Q3-Q1)	(36,83) 47		(40.5, 92.5) 52			
Prior Lines of Therapy						
Adjuvant, Neoadjuvant, or Definitive	34	(13.8)	40	(16.1)	74	(14.9)
First Line	141	(57.1)	141	(56.9)	282	(57.0)
Second Line	69	(27.9)	64	(25.8)	133	(26.9)
Third Line	3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)
Time from Most Recent Prior Systemic Therapy						
≥3 months	225	(91.1)	229	(92.3)	454	(91.7)
<3 months	22	(8.9)	19	(7.7)	41	(8.3)
Time from Most Recent Prior Platinum Therapy						
≥3 months	233	(94.3)	233	(94.0)	466	(94.1)
<3 months	13	(5.3)	14	(5.6)	27	(5.5)
No Prior Systemic Platinum Therapy	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
Progression on Prior Systemic Therapy						
Yes	246	(99.6)	245	(98.8)	491	(99.2)
No	1	(0.4)	3	(1.2)	4	(0.8)
Most Recent Prior Oncologic Radiation						

Neoadjuvant	22	(8.9)	29	(11.7)	51	(10.3)
Adjuvant	122	(49.4)	132	(53.2)	254	(51.3)
In Combination With First Line Treatment	29	(11.7)	16	(6.5)	45	(9.1)
In Combination With Second Line Treatment	3	(1.2)	3	(1.2)	6	(1.2)
Control Of Metastatic Or Recurrent Disease						
Or Refractory	14	(5.7)	12	(4.8)	26	(5.3)
Palliative Treatment Or Symptom Control						
No Radiation	27	(10.9)	21	(8.5)	48	(9.7)
	30	(12.1)	35	(14.1)	65	(13.1)
Oncologic Surgery						
Yes	137	(55.5)	148	(59.7)	285	(57.6)
No	110	(44.5)	100	(40.3)	210	(42.4)
Database Cutoff Date: 15MAY2017						

Figura 9: Características basales de la subpoblación de pacientes TPS≥50% en el estudio KEYNOTE-040

	MK-3475 200 mg Q3W		Standard Treatment		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	64		65		129	
Gender						
Male	53	(82.8)	51	(78.5)	104	(80.6)
Female	11	(17.2)	14	(21.5)	25	(19.4)
Age (Years)						
<65	40	(62.5)	37	(56.9)	77	(59.7)
≥65	24	(37.5)	28	(43.1)	52	(40.3)
<75	59	(92.2)	59	(90.8)	118	(91.5)
≥75	5	(7.8)	6	(9.2)	11	(8.5)
Subjects with data	64		65		129	
Mean	61.3		62.5		61.9	
SD	9.9		9.0		9.4	
Median	61.0		63.0		62.0	
Range	31 to 83		34 to 77		31 to 83	
Race						
American Indian or Alaska Native	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.8)
Black or African American	1	(1.6)	1	(1.5)	2	(1.6)
White	52	(81.3)	48	(73.8)	100	(77.5)
Asian	5	(7.8)	9	(13.8)	14	(10.9)
Multi-racial	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
Unknown	5	(7.8)	6	(9.2)	11	(8.5)
Race Group						
White	52	(81.3)	48	(73.8)	100	(77.5)
Non-White	7	(10.9)	11	(16.9)	18	(14.0)
Unknown	5	(7.8)	6	(9.2)	11	(8.5)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	4	(6.3)	3	(4.6)	7	(5.4)
Not Hispanic or Latino	48	(75.0)	43	(66.2)	91	(70.5)
Not Reported	6	(9.4)	9	(13.8)	15	(11.6)
Unknown	6	(9.4)	10	(15.4)	16	(12.4)

Region						
EU	39	(60.9)	43	(66.2)	82	(63.6)
NA	18	(28.1)	17	(26.2)	35	(27.1)
ROW	7	(10.9)	5	(7.7)	12	(9.3)
Smoking Status						
Never Smoked	17	(26.6)	23	(35.4)	40	(31.0)
Former Smoker	39	(60.9)	39	(60.0)	78	(60.5)
Current Smoker	8	(12.5)	3	(4.6)	11	(8.5)
Investigators Choice of Standard Therapy Identified Prior to Randomization						
Methotrexate	16	(25.0)	21	(32.3)	37	(28.7)
Docetaxel	32	(50.0)	20	(30.8)	52	(40.3)
Cetuximab	16	(25.0)	24	(36.9)	40	(31.0)
ECOG PS						
0	19	(29.7)	11	(16.9)	30	(23.3)
1	45	(70.3)	54	(83.1)	99	(76.7)
HPV Status						
Positive	13	(20.3)	12	(18.5)	25	(19.4)
Negative	51	(79.7)	53	(81.5)	104	(80.6)
Current Disease Brain Metastases						
Yes	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
No	64	(100.0)	64	(98.5)	128	(99.2)
Liver Metastases at Baseline						
Yes	5	(7.8)	9	(13.8)	14	(10.9)
No	59	(92.2)	56	(86.2)	115	(89.1)
Current Disease Overall Stage						
Stage II	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
Stage III	3	(4.7)	4	(6.2)	7	(5.4)
Stage IV	22	(34.4)	19	(29.2)	41	(31.8)
Stage IV A	7	(10.9)	11	(16.9)	18	(14.0)
Stage IV B	2	(3.1)	3	(4.6)	5	(3.9)

Stage IV C	30	(46.9)	27	(41.5)	57	(44.2)
Current Disease Primary Tumor						
T0, Tis	3	(4.7)	3	(4.6)	6	(4.7)
T1	8	(12.5)	4	(6.2)	12	(9.3)
T2	11	(17.2)	17	(26.2)	28	(21.7)
T3	11	(17.2)	11	(16.9)	22	(17.1)
T4	12	(18.8)	15	(23.1)	27	(20.9)
T4a	8	(12.5)	6	(9.2)	14	(10.9)
T4b	2	(3.1)	2	(3.1)	4	(3.1)
Tx	9	(14.1)	7	(10.8)	16	(12.4)
Current Disease Nodal Involvement						
NX	7	(10.9)	7	(10.8)	14	(10.9)
N0	18	(28.1)	10	(15.4)	28	(21.7)
N1	6	(9.4)	8	(12.3)	14	(10.9)
N2	29	(45.3)	34	(52.3)	63	(48.8)
N3	4	(6.3)	6	(9.2)	10	(7.8)
Current Disease Metastasis						
MX	2	(3.1)	1	(1.5)	3	(2.3)
M0	16	(25.0)	23	(35.4)	39	(30.2)
M1	46	(71.9)	41	(63.1)	87	(67.4)
Baseline Tumor Size (mm)						
Subjects with data	62		61		123	
Mean	58.2		72.7		65.4	
SD	36.1		44.9		41.2	
Median	51.5		60.0		58.0	
Range	15 to 185		12 to 236		12 to 236	
Prior Lines of Therapy						
Adjuvant, Neoadjuvant, or Definitive	12	(18.8)	8	(12.3)	20	(15.5)
First Line	36	(56.3)	40	(61.5)	76	(58.9)
Second Line	16	(25.0)	17	(26.2)	33	(25.6)
Time from Most Recent Prior Systemic Therapy						
>=3 months	55	(85.9)	62	(95.4)	117	(90.7)

<3 months	9	(14.1)	3	(4.6)	12	(9.3)
Time from Most Recent Prior Platinum Therapy						
>=3 months	59	(92.2)	61	(93.8)	120	(93.0)
<3 months	5	(7.8)	3	(4.6)	8	(6.2)
No Prior Systemic Platinum Therapy	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
Progression on Prior Systemic Therapy						
Yes	64	(100.0)	64	(98.5)	128	(99.2)
No	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(0.8)
Most Recent Prior Oncologic Radiation						
Neoadjuvant	4	(6.3)	9	(13.8)	13	(10.1)
Adjuvant	30	(46.9)	35	(53.8)	65	(50.4)
In Combination With First Line Treatment	11	(17.2)	3	(4.6)	14	(10.9)
In Combination With Second Line Treatment	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(1.6)
Control Of Metastatic Or Recurrent Disease Or Refractory	5	(7.8)	3	(4.6)	8	(6.2)
Palliative Treatment Or Symptom Control	5	(7.8)	5	(7.7)	10	(7.8)
No Radiation	7	(10.9)	10	(15.4)	17	(13.2)
Oncologic Surgery						
Yes	41	(64.1)	41	(63.1)	82	(63.6)
No	23	(35.9)	24	(36.9)	47	(36.4)
Database Cutoff Date: 15MAY2017						

Figura 10. Análisis de Kaplan-Meier para SG en la población ITT (CBD 4 de Junio de 2017)

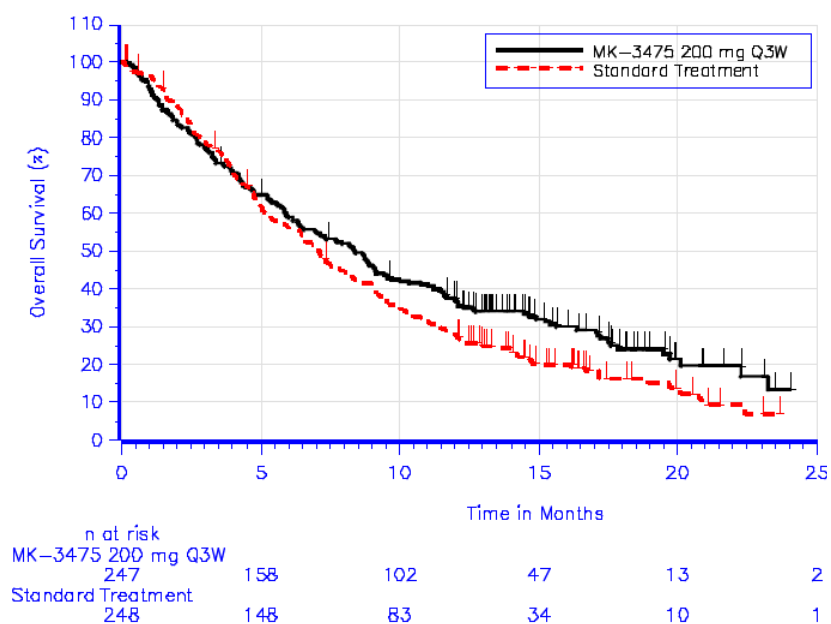


Figura 11. Tasa de SG en la población ITT (CBD 4 de Junio de 2017) en el estudio KEYNOTE-040

	MK-3475 200 mg Q3W (N=247)	Standard Treatment (N=248)
OS rate at 6 Months in (95% CI) [†]	59.0 (52.6, 64.8)	56.3 (49.8, 62.3)
OS rate at 9 Months in (95% CI) [†]	46.2 (39.9, 52.3)	41.5 (35.2, 47.7)
OS rate at 12 Months in (95% CI) [†]	37.1 (31.0, 43.1)	28.0 (22.4, 33.8)
[†] From the product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. (Database Cutoff Date: 15MAY2017).		

Figura 12. Análisis de Kaplan-Meier para SG en la población ITT (CBD 13 de Octubre de 2017)

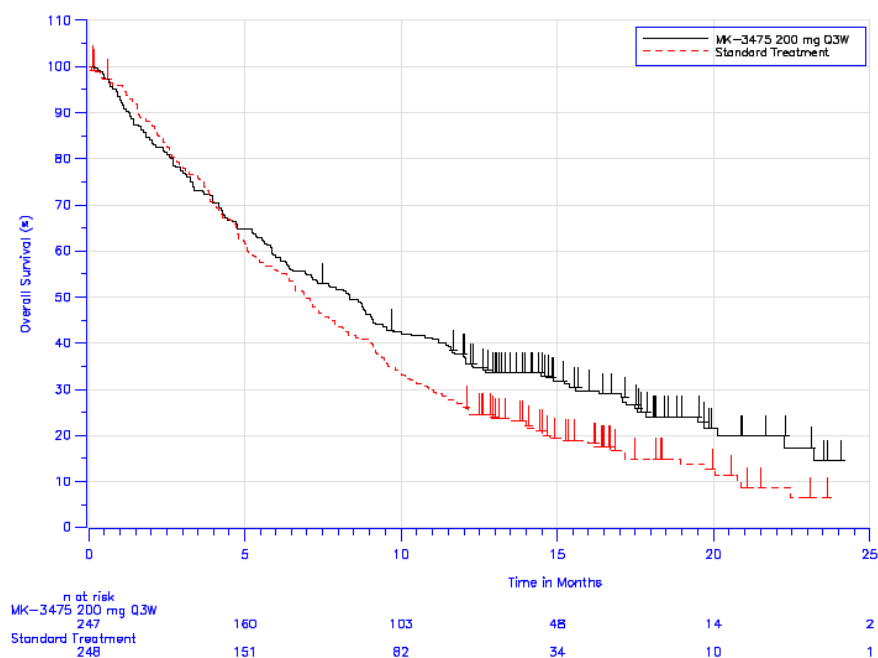


Figura 13. Tasa de SG en la población ITT (CBD 13 de Octubre de 2017)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=247)	Standard Treatment (N=248)
OS rate at 6 Months in (95% CI) [†]	58.7 (52.3, 64.6)	55.9 (49.5, 61.9)
OS rate at 9 Months in (95% CI) [†]	46.1 (39.8, 52.2)	40.8 (34.6, 46.9)
OS rate at 12 Months in (95% CI) [†]	37.0 (31.0, 43.1)	26.5 (21.2, 32.2)
[†] From the product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. Database Cutoff Date: 15MAY2017		

Figura 14. Análisis de Kaplan-Meier para SLP en la población ITT (criterios RECIST 1.1 evaluados por un comité de revisión ciego e independiente)

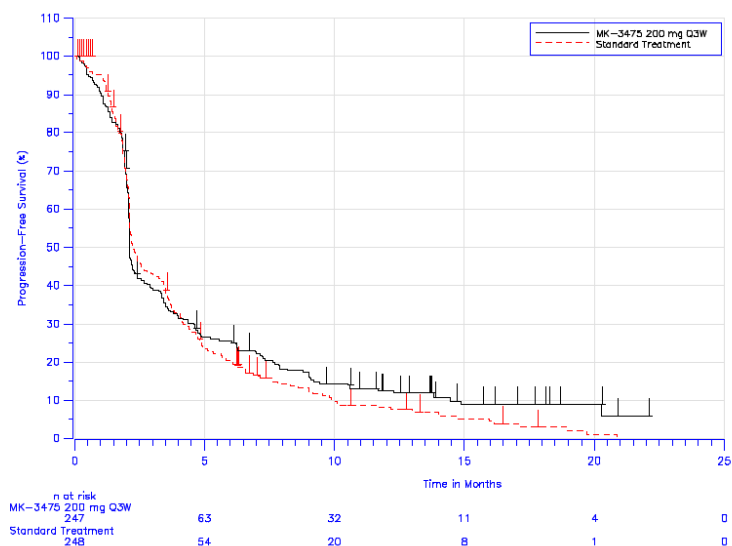


Figura 15. Análisis de SLP en la población ITT (criterios RECIST 1.1 evaluados por un comité de revisión ciego e independiente)

Treatment	N	Number of Events (%)	Person-Months	Event Rate/ 100 Person-Months	Median PFS [†] (Months) (95% CI)	PFS Rate at Month 6 in % [†] (95% CI)	vs. Standard Treatment	
							Hazard Ratio [‡] (95% CI) [‡]	p-Value [§]
MK-3475 200 mg Q3W	247	218 (88.3)	1092.1	20.0	2.1 (2.1, 2.3)	25.6 (20.3, 31.2)	0.96 (0.79, 1.16)	0.32504
Standard Treatment	248	224 (90.3)	965.1	23.2	2.3 (2.1, 2.8)	20.0 (15.1, 25.3)	---	---

BICR = Blinded Independent Central Review

[†] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.

[‡] Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by ECOG (0 vs. 1), HPV status (Positive vs. Negative) and PD-L1 status (Strongly Positive, Not Strongly Positive)

[§] One-sided p-value based on log-rank test.

Database Cutoff Date: 15MAY2017

Figura 16. Forest Plot de SG. Cociente de riesgo por subgrupos en la población ITT

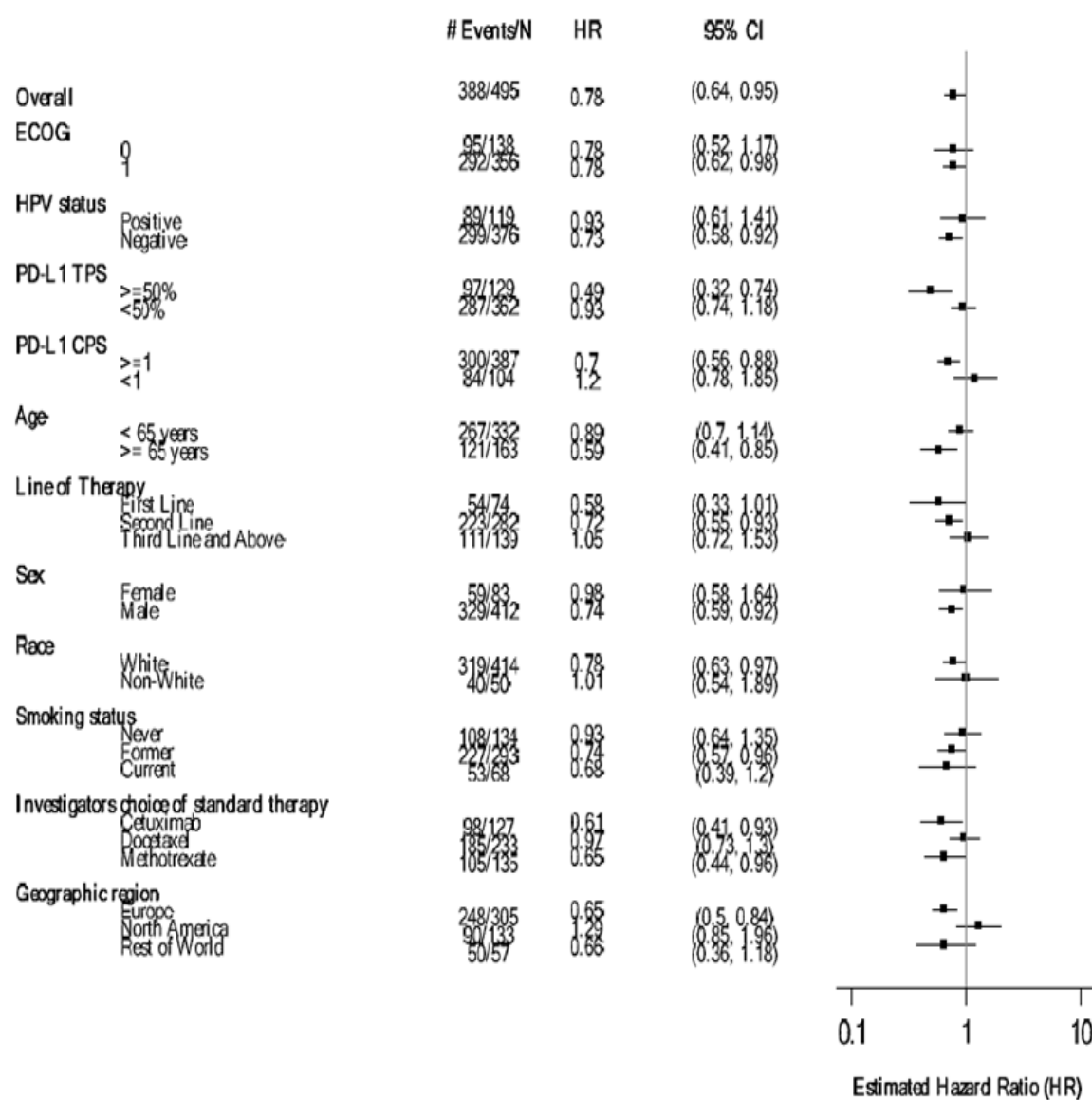


Figura 17. Análisis de TRO en la población ITT (criterios RECIST 1.1 evaluados por un comité de revisión ciego e independiente)

Treatment	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. Standard Treatment	
				Estimate (95% CI) [†]	p-Value ^{††}
MK-3475 200 mg Q3W	247	36	14.6 (10.4,19.6)	4.6 (-1.2,10.6)	0.0610
Standard Treatment	248	25	10.1 (6.6,14.5)		

BICR = Blinded Independent Central Review

Responses are based on BICR assessments per RECIST 1.1 with and without confirmation.

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ECOG (0 vs. 1), HPV status (Positive vs. Negative) and PD-L1 status (Strongly Positive, Not Strongly Positive); if no subjects are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

^{††} One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.

Database Cutoff Date: 15May2017

Figura 18. Resumen de la mejor respuesta objetiva (criterios RECIST 1.1 evaluados por un comité de revisión ciego e independiente)

	MK-3475 200 mg Q3W		Standard Treatment	
	n	(%)	n	(%)
Number of Subjects in Population	247		248	
Complete Response (CR)	4	(1.6)	1	(0.4)
Partial Response (PR)	32	(13.0)	24	(9.7)
Objective Response (CR+PR)	36	(14.6)	25	(10.1)
Stable Disease (SD)	56	(22.7)	65	(26.2)
Progressive Disease (PD)	108	(43.7)	97	(39.1)
Non-CR/Non-PD (NN)	2	(0.8)	1	(0.4)
Not Evaluable (NE)	3	(1.2)	6	(2.4)
No Assessment	42	(17.0)	54	(21.8)

BICR = Blinded Independent Central Review
Responses are based on BICR assessments per RECIST 1.1 with and without confirmation.
Database Cutoff Date: 15MAY2017

Figura 19. Resumen del tiempo hasta la respuesta y la duración de la respuesta (criterios RECIST 1.1 evaluados por un comité de revisión ciego e independiente)

	MK-3475 200 mg Q3W (N=247)	Standard Treatment (N=248)
Number of subjects with response [†]	26	18
Time to Response[‡] (months)		
Mean (SD)	5.1 (3.0)	3.3 (2.1)
Median (Range)	4.5 (1.9-13.8)	2.2 (1.6-9.3)
Response Duration[‡] (months)		
Median (Range)	18.4 (2.7 - 18.4)	5.0 (1.4+ - 18.8)
Number (%[±]) of Subjects with Extended Response Duration:		
≥6 months	16 (71.5)	6 (47.1)

[†] Response: Best objective response as confirmed complete response or partial response.
[‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data.
"±" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment.
Database Cutoff Date: 15MAY2017

Figura 20. Análisis de Kaplan-Meier para SG en la subpoblación TPS≥50% (criterios RECIST 1.1 evaluados por un comité de revisión ciego e independiente)

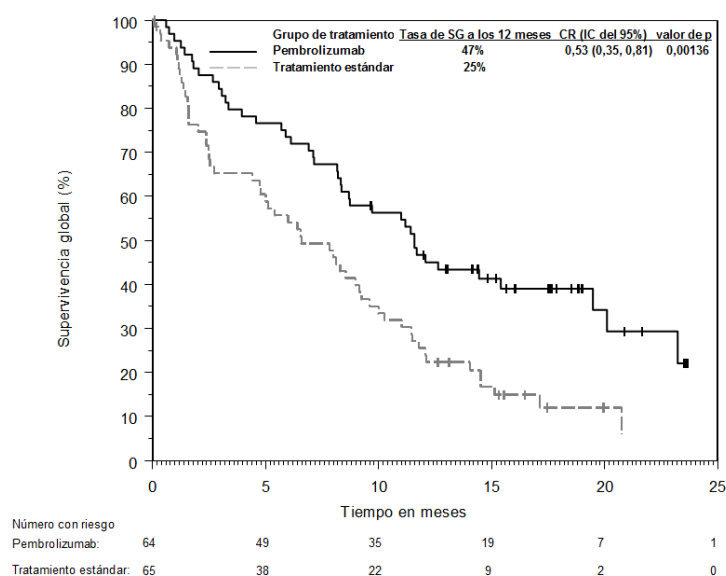


Figura 21. Análisis de Kaplan-Meier para SLP en la subpoblación TPS $\geq$ 50% (criterios RECIST 1.1 evaluados por un comité de revisión ciego e independiente)

Kaplan-Meier Estimates of Progression-Free Survival Based on BICR Assessment per RECIST 1.1 (ITT Population) (TPS $\geq$ 50%)

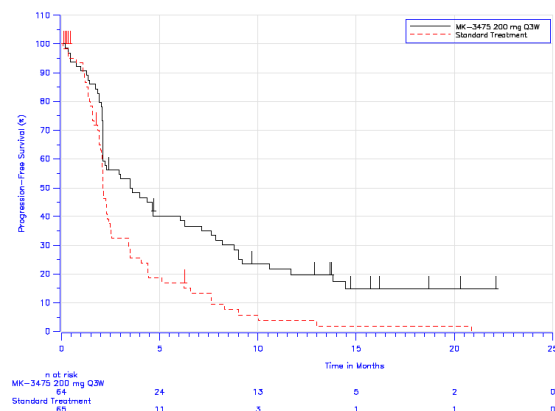


Figura 22: Resultados de pembrolizumab en la subpoblación TPS $\geq$ 50% del estudio KEYNOTE-040

Variable	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas n=64	Tratamiento estándar* n=65
SG		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	41 (64)	56 (86)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) [†] (IC del 95%)	0,53 (0,35, 0,81)	
Valor de p [†]	0,001	
Mediana en meses (IC del 95%)	11,6 (8,3, 19,5)	6,6 (4,8, 9,2)
SLP[§]		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	52 (81)	58 (89)
Cociente de riesgo (Hazard ratio) [†] (IC del 95%)	0,58 (0,39, 0,86)	
Valor de p [†]	0,003	
Mediana en meses (IC del 95%)	3,5 (2,1, 6,3)	2,1 (2,0, 2,4)
Tasa (%) a los 6 meses (IC del 95%)	40,1 (28,1, 51,9)	17,1 (8,8, 27,7)
Tasa de respuesta global[§]		
% de TRG (IC del 95%)	26,6 (16,3, 39,1)	9,2 (3,5, 19,0)
Valor de p [¶]	0,0009	
Respuesta completa	5%	2%
Respuesta parcial	22%	8%
Enfermedad estable	23%	23%
Duración de la respuesta^{§, #}		
Mediana en meses (rango)	No alcanzado (2,7, 13,8+)	6,9 (4,2, 18,8)
Número (% ^b) de pacientes con duración	9 (66)	2 (50)

≥6 meses		
----------	--	--

* Metotrexato, docetaxel o cetuximab

† Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab en comparación con el tratamiento estándar) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

‡ Valor de p unidireccional basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

§ Evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1

¶ Basado en el método de Miettinen y Nurminen

Basado en los pacientes con una mejor respuesta global como respuesta completa o parcial confirmada

Ⓟ Basado en la estimación de Kaplan-Meier

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

El ensayo pivotal de pembrolizumab en pacientes con CCECC r/m es un ensayo fase III randomizado (KEYNOTE-040), lo que supone el planteamiento experimental más adecuado para testar el beneficio de un nuevo tratamiento. La aleatorización resulta en dos ramas bien balanceadas. En la población con TPS ≥50% la correcta distribución de las características de los pacientes, las características de los tumores y los principales factores pronóstico se mantiene. Los criterios de inclusión y exclusión son los habituales para los ensayos clínicos randomizados y se plantea en un escenario clínico bien definido y adecuado. El tratamiento del brazo no experimental fue el estándar en el momento del diseño y reclutamiento del estudio (de 2014 a 2016). Actualmente está disponible otro fármaco anti-PD1 (nivolumab) para la misma indicación clínica que obtuvo la aprobación de la FDA en Nov/2016 y de la EMA en Marzo/2017. El principal dato que limita la validez del estudio es que el principal beneficio obtenido es en la población TPS ≥50%, lo que era un objetivo exploratorio del estudio tras la enmienda al protocolo que modificaba el método de medición de PD-L1.

En cuanto a la utilidad práctica de los resultados, demostrar beneficio de pembrolizumab en el CCECC r/m tras progresión a platino supone encontrar una posibilidad de tratamiento efectivo en pacientes que previamente tenían escasas opciones terapéuticas y que, además, contaban con un bajo nivel de evidencia. Estos resultados, junto con los de nivolumab, corroboran el papel de la inmunoterapia en el CCECC y definen su beneficio en una situación clínica concreta (recurrente o metastásico tras progresión a platino) y guiada por un biomarcador (TPS ≥50%).

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No se han identificado revisiones sistemáticas sobre la eficacia de pembrolizumab en la indicación de tratamiento para CCECC r/m.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

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). La publicación de las guías ESMO y SEOM es previa a la comunicación de los resultados del estudio pivotal de pembrolizumab, por lo que no se discute su indicación. De acuerdo con el sistema de clasificación de ESMO, el beneficio de pembrolizumab en CCECC r/m que exprese PD-L1 (TPS ≥50%) tras progresión a

platino se categoriza como grado 1 dentro del grupo de tratamientos con intención no curativa.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Tabla 3. Comparación con otros medicamentos similares					
Nombre	Fármaco en evaluación	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4	Fármaco 5
Presentación	Pembrolizumab	Taxotere	Cetuximab	Metotrexate	Nivolumab
Posología	200 mgr/3 sems	75 mgr/m ² /3 sems	250 mgr/m ² /sem	30 mgr/m ² /sem	3 mgr/kg/2 sems
Características diferenciales	Ac monoclonal anti-PD1	Quimioterápico antimicrotúbulo	Ac monoclonal anti-EGFR	Quimioterápido antimetabolito	Ac monoclonal anti-PD1

4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Entre los agentes más utilizados para el tratamiento de los pacientes con CCECC r/m no candidatos a cirugía y/o radioterapia, que progresan a quimioterapia basada en platino se encuentran cetuximab, metotrexato y docetaxel administrados en monoterapia, no obstante aún no se ha establecido un claro estándar de tratamiento.

Frente a estas terapias, en el estudio fase III KEYNOTE-040 pembrolizumab ha demostrado que en la población de pacientes que expresan PD-L1 según TPS $\geq$ 50% , consigue un elevado beneficio clínico con resultados notables tanto en eficacia como en seguridad y tolerabilidad presentando una reducción del 47% en el riesgo de muerte [HR=0,53 (IC95% 0,35-0,81), p=0,0014], una mediana de supervivencia de 11,6 meses, 5 meses más que lo observado con la quimioterapia, un incremento de 14 puntos porcentuales en el número de pacientes vivos al año y tres veces la tasa de respuestas objetivas (TRO) y completas (RC) obtenidas con el tratamiento quimioterápico.

Asimismo, en esta población en la que la carga tumoral supone un elevado impacto sobre el bienestar y la funcionalidad de estos pacientes, el tratamiento con pembrolizumab consiguió doblar el número de pacientes libres de progresión a los 6 meses y presentó 2,7 veces menos acontecimientos adversos graves que los observados con la quimioterapia.

Más recientemente se dispone de nivolumab, un tratamiento anti-PD1 indicado en los pacientes con CCECC r/m que progresan durante o tras el tratamiento basado en platinos y que se posicionó en el IPT publicado el pasado mes de mayo como una alternativa a considerar en estos pacientes.

No existe una comparación directa entre pembrolizumab y nivolumab. La comparación entre tratamientos fuera de un ensayo clínico suele estar dificultada y es susceptible de sesgo debido a la variabilidad entre las características de las poblaciones evaluadas, diseño del estudio, robustez y tamaño poblacional, entre otras variables.

Adicionalmente en este caso, la contextualización de los resultados se dificulta aún más al no disponerse de datos de nivolumab correspondientes a la población indicada para pembrolizumab (pacientes con expresión PD-L1 $\geq$ 50% (TPS)).

Los datos de nivolumab más actualizados en la población indicada según su ficha técnica (mediana de seguimiento de 11,5 meses) arrojaron los siguientes resultados:

- HR de supervivencia = 0,71 (IC95% 0,55-0,90, P= 0,0048)
- Mediana de SG de 7,72 frente 5,05 meses en la rama comparadora
- HR de SLP =0,87 (IC95% 0,69-1,11, P=0,26)

- TRO de 13% vs 5,8%

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

El 5 de agosto de 2016 la U.S. Food and Drug administration (FDA), concedió la “aprobación acelerada” de pembrolizumab en el tratamiento de pacientes con CCECC r/m que progresan durante o tras el tratamiento sistémico basado en platinos con independencia del nivel de expresión PD-L1. Esta indicación es la vigente en la actualidad en Estados Unidos según la versión más actualizada (08 2018) de la ficha técnica americana y coincidiría con el posicionamiento actual en las guías clínicas de la NCCN v2.20188 . Si bien se ha de considerar que esta indicación se obtuvo en base a los resultados de tasa y duración de respuesta del estudio fase Ib KEYNOTE-012, y es susceptible de ser modificada tras la obtención de resultados de ensayos confirmatorios. Por otro lado, con fecha 26 de julio de 2018, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió la Opinión positiva del CHMP para dos variaciones de pembrolizumab entre la que se encontraba la extensión a la indicación de pembrolizumab para incluir su uso en monoterapia en el tratamiento del CCECC r/m en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 50\%$ y que progresan durante o después de quimioterapia basada en platino. Opinión que la Comisión Europea ratificó en septiembre de 2018.

4.6.2. Categorización

Puede plantearse el uso de pembrolizumab en aquellos pacientes con CCECC que cumplan los siguientes criterios:

- Tener enfermedad persistente, recurrente o metastásica.
- No tributaria de tratamientos con intención curativa
- Haber recibido previamente tratamiento basado en platino
- Presentar una tinción inmunohistoquímica para PD-L1 medida mediante TPS $\geq 50\%$
- Presentar performance status adecuado
- No presentar ninguna contraindicación para el tratamiento con inmunoterapia
- Prescripción y control por un especialista en cáncer con suficiente experiencia en el tratamiento de la enfermedad
- Administración del fármaco en el ámbito hospitalario
- Contar con la adecuada comprensión y aceptación del paciente al tratamiento

4.6.3. Innovación

La disponibilidad de los fármacos anti-PD1 entre los que se encuentra pembrolizumab, supone un nuevo abordaje terapéutico para el tratamiento de los pacientes con CCECC r/m, hasta el momento tratados con quimioterapia convencional como platinos, taxanos y agentes antimetabolitos o cetuximab.

Por otro lado, la indicación de pembrolizumab en una población definida y seleccionada mediante el biomarcador PD-L1 supone el primer paso 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 que favorezca la sostenibilidad de un sistema sanitario con un elevado estándar de calidad asistencial pero recursos limitados.

Por primera vez también, se ha obtenido una mediana de supervivencia que ampliamente supera lo observado en la práctica clínica habitual con los tratamientos quimioterápicos alcanzando los 11,6 meses y superando en más de 5 meses la supervivencia observada con el estándar de tratamiento. Si bien hay que considerar que la población con PD-L1

por encima del 50% (TPS) (población indicada) supone apenas un 25% del total de los pacientes con cáncer de CCECC r/m que progresan durante o tras tratamiento con quimioterapia basada en platino.

También por primera vez, se observa un beneficio clínico en términos de tiempo libre de progresión o SLP, variable para la que hasta el momento no se había conseguido un beneficio adicional sobre la quimioterapia convencional. En la población seleccionada pembrolizumab consiguió doblar respecto al tratamiento estándar el número de pacientes libres de progresión a los 6 meses.

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

El tratamiento con pembrolizumab en pacientes con CCECC r/m que han progresado a una quimioterapia previa basada en platino está indicado en pacientes con expresión de PD-L1 en base al biomarcador TPS $\geq 50\%$.

PD-L1 es uno de los dos ligandos naturales del receptor de muerte programada-1 o PD-1 expresado en la superficie de linfocitos T, B o NK activados en aproximadamente un 25% de los pacientes con CCECC (TPS $\geq 50\%$). La determinación de la expresión tumoral de PD-L1 se realiza a través de técnicas inmunohistoquímicas, una técnica de diagnóstico sencilla y ampliamente utilizada por los patólogos.

A lo largo del desarrollo clínico de pembrolizumab en CCECC r/m se ha observado como el biomarcador PD-L1, se correlaciona, de forma continua y a medida que aumenta su expresión, con mejores resultados de eficacia, lo que permite la selección del paciente con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento. En el estudio fase 1b de pembrolizumab en pacientes con CCECC r/m, estudio KEYNOTE-012, se incluyeron pacientes PD-L1 positivos (Cohorte B) y pacientes independientemente de su expresión de PD-L1 (Cohorte B2). Los resultados de este estudio mostraron una asociación significativa entre la expresión de PD-L1 y los resultados con pembrolizumab. Asimismo, en este estudio se observó cómo la incorporación de las células inmunológicas al método de cuantificación de la expresión de PD-L1 mejoró la sensibilidad para detectar respondedores. Por esta razón el índice positivo combinado CPS se incorpora en los estudios fase III posteriores (KEYNOTE 040 y KEYNOTE 048). De manera consistente con lo observado en el estudio KEYNOTE-012, en el estudio fase II KEYNOTE-055 se observó esta misma asociación entre la expresión de PD-L1 y un mayor beneficio del tratamiento con pembrolizumab en estos pacientes. El papel del PD-L1 como predictor de respuesta y guía para orientar el tratamiento de los pacientes con CCECC se ha visto reforzado aún más con los resultados del ensayo fase III KEYNOTE-040. En este estudio, los pacientes PD-L1 positivos de acuerdo a un marcador positivo combinado, CPS ≥ 1 , obtuvieron un mayor beneficio del tratamiento con pembrolizumab en comparación con la población ITT. Este beneficio fue mayor entre los pacientes fuertemente expresores seleccionados en base a un marcador de proporción tumoral TPS $\geq 50\%$. En este subgrupo de pacientes el beneficio en supervivencia con pembrolizumab es evidente de manera temprana, las curvas de supervivencia de ambas ramas de tratamiento se muestran claramente separadas desde el inicio.

La selección de pacientes mediante biomarcador y la terapia personalizada supone ventajas a nivel clínico y a nivel económico, favoreciendo, el tratamiento más adecuado para cada paciente, la optimización de resultados en salud y el uso racional de recursos.

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

Si bien existen datos epidemiológicos que nos permiten conocer el número de pacientes que anualmente son diagnosticados de CCECC en España (7.340), la proporción de

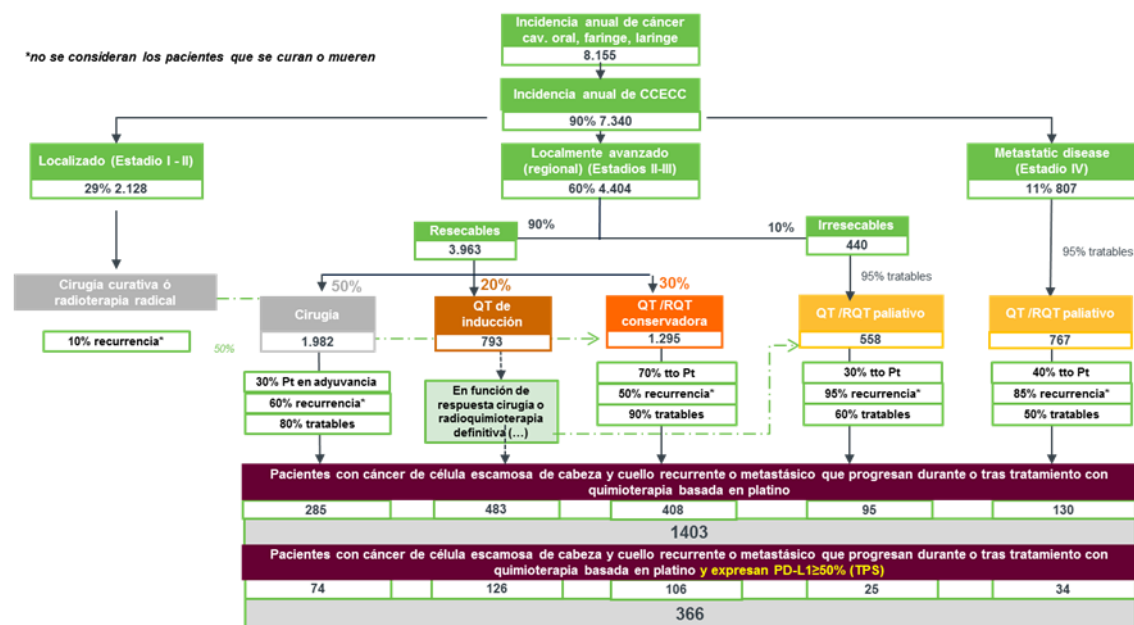
éstos en estado localizado (≈30%), localmente avanzado (50-66%) y metastásico (10-15%), la estimación de los pacientes que habiendo recibido un tratamiento sistémico basado en platino, recurre y requiere tratamiento, resulta complicada al ser el cáncer de cabeza y cuello, una patología heterogénea con diferentes pronósticos donde los pacientes pueden seguir muy diversas rutas terapéuticas .

Asimismo los patrones de uso de tratamiento basado en platino pueden variar mucho entre los distintos centros dentro del territorio nacional.

No obstante, considerando las diversas fuentes epidemiológicas y estudios de mercado que describen estas distintas rutas y opciones terapéuticas, se estima que en España cerca de 1400 pacientes anualmente requieren una nueva línea de tratamiento tras haber recibido quimioterapia previa basada en platino.

En base a esto y a los datos provenientes del estudio KEYNOTE 040, en el que el 26% de los pacientes expresaban PD-L1 por encima del 50% medido según TPS, el número de pacientes candidatos a recibir tratamiento según la indicación revisada en este informe se sitúa aproximadamente en los 350 - 400 pacientes anuales.

Algoritmo epidemiológico y de tratamiento de los pacientes con CCECC recurrente o metastásico:



4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

Los pacientes con CCECC recurrente o r/m, tienen pocas alternativas terapéuticas tras progresión a platino. Las más habituales consisten en tratamientos en monoterapia o en combinación de quimioterápicos como cetuximab, metotrexato y docetaxel, con los que la mediana de esperanza de vida de los pacientes no suele superar los 6 meses.

En esta población de elevada necesidad terapéutica y un pronóstico especialmente pobre, el tratamiento con pembrolizumab aportaría en los pacientes que expresan PD-L1 (según TPS $\geq 50\%$) un beneficio sobre la quimioterapia observable en todas las variables de eficacia: HR de 0,53 (IC95% 0,35-0,81), $p=0,0014$, mediana de supervivencia de 11,6

meses frente a 6,6 meses y respuestas objetivas y completas de 26,6% y 4,7% frente a 9,2% y 1,5%, respectivamente 10,11

Por tanto, de no ser tratados con pembrolizumab, aquellos pacientes con CCECC r/m que progresan durante o tras un régimen de quimioterapia basada en platino y que son fuertemente expresores de PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) que recibiesen tratamiento con quimioterapia estarían perdiendo la oportunidad de reducir su riesgo de muerte en un 47%, ampliar su mediana de supervivencia en 5 meses de vida y triplicar la probabilidad de respuesta objetiva y completa.

Asimismo, en esta población en la que la carga tumoral supone un elevado impacto sobre el bienestar y la funcionalidad de estos pacientes, el tratamiento con pembrolizumab consiguió doblar el número de pacientes libres de progresión a los 6 meses y reducir en 2,7 veces los acontecimientos adversos graves en comparación con los tratamientos convencionales.

Aunque a día de hoy se dispone de otro anti-PD1 aprobado para el tratamiento de estos pacientes (nivolumab), no existen datos públicos sobre los resultados clínicos en la población de pacientes con elevada expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 50%) que constituiría la población indicada de pembrolizumab según ficha técnica, por lo que no es posible realizar un análisis de coste de oportunidad entre estos dos tratamientos.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Resumen del perfil de seguridad

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 (ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” más abajo).

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en monoterapia en ensayos clínicos en 4.439 pacientes con melanoma avanzado, 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, las reacciones adversas más frecuentes con pembrolizumab fueron fatiga (21%), erupción (17%), prurito (16%) y diarrea (11%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas para monoterapia fueron de intensidad de grado 1 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de pembrolizumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia, o notificadas con el uso de pembrolizumab tras la comercialización se incluyen en la siguiente tabla. Se sabe que las reacciones adversas que se producen con pembrolizumab o quimioterapias administradas en monoterapia pueden aparecer durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso si esas reacciones adversas no se notificaron en ensayos clínicos con el tratamiento en combinación. Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y frecuencia no conocida (no

puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

	Monoterapia	Combinación con quimioterapia
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes		neumonía
Poco frecuentes	neumonía	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes		anemia, neutropenia, trombocitopenia
Frecuentes	anemia	neutropenia febril, leucopenia, linfopenia
Poco frecuentes	neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, eosinofilia	
Raras	púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica	
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	reacción asociada a perfusión ^a	reacción asociada a perfusión ^a
Raras	sarcoidosis	
Frecuencia no conocida	rechazo de trasplantes de órganos sólidos	
Trastornos endocrinos		
Frecuentes	hipotiroidismo ^b , hipertiroidismo	hipertiroidismo, hipotiroidismo
Poco frecuentes	hipofisitis ^c , tiroiditis ^d , insuficiencia suprarrenal	hipofisitis ^c , tiroiditis, insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes		apetito disminuido
Frecuentes	apetito disminuido	hipocaliemia, hiponatremia, hipocalcemia
Poco frecuentes	diabetes mellitus tipo 1 ^e , hiponatremia, hipocaliemia, hipocalcemia	diabetes mellitus tipo 1
Trastornos psiquiátricos		
Poco frecuentes	insomnio	insomnio

Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes		disgeusia
Frecuentes	cefalea, mareo, disgeusia	mareo, cefalea, letargia, neuropatía periférica
Poco frecuentes	epilepsia, letargia, neuropatía periférica	
Raras	síndrome de Guillain-Barré ^f , síndrome miasténico ^g , meningitis (aséptica), encefalitis	
Trastornos oculares		
Frecuentes		ojo seco
Poco frecuentes	uveítis ^h , ojo seco	
Trastornos cardíacos		
Poco frecuentes	miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico	derrame pericárdico
Trastornos vasculares		
Poco frecuentes	hipertensión	hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes	neumonitis ⁱ , disnea, tos	neumonitis, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	diarrea	diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento
Frecuentes	colitis ^j , náuseas, vómitos, dolor abdominal ^k , estreñimiento, boca seca	colitis ^j , dolor abdominal ^k , boca seca
Poco frecuentes	pancreatitis ^l	pancreatitis ^l
Raras	perforación de intestino delgado	
Trastornos hepatobiliares		
Frecuentes		hepatitis ^m
Poco frecuentes	hepatitis ^m	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	erupción ⁿ , prurito ^o	erupción ⁿ , prurito ^o
Frecuentes	reacciones cutáneas graves ^p , vitíligo ^q , piel seca, eritema	reacciones cutáneas graves ^p , alopecia, dermatitis acneiforme, piel seca, eritema

Poco frecuentes	queratosis liquenoide ^r , psoriasis, alopecia, dermatitis, dermatitis acneiforme, eczema, cambios de color del pelo, pápula	dermatitis, eczema, cambios de color del pelo, queratosis liquenoide ^r , vitíligo ^q
Raras	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema nudoso	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Frecuentes	artralgia, miositis ^s , dolor musculoesquelético ^t , artritis ^u , dolor en una extremidad	artralgia, miositis ^s , artritis ^u , dolor musculoesquelético ^t , dolor en una extremidad
Poco frecuentes	tenosinovitis ^v	
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes		nefritis ^w , lesión renal aguda
Poco frecuentes	nefritis ^w	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	fatiga	fatiga, astenia, edema ^x
Frecuentes	astenia, edema ^x , pirexia, enfermedad de tipo gripal, escalofrío	pirexia
Poco frecuentes		escalofrío, enfermedad de tipo gripal
Exploraciones complementarias		
Muy frecuentes		alanina aminotransferasa elevada
Frecuentes	alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, creatinina elevada en sangre	aspartato aminotransferasa elevada, creatinina elevada en sangre, fosfatasa alcalina en sangre aumentada
Poco frecuentes	bilirrubina elevada en sangre, amilasa elevada, hipercalcemia	amilasa elevada, hipercalcemia

Los siguientes términos representan a un grupo de acontecimientos relacionados que describen a una enfermedad más que a un acontecimiento aislado.

- a. reacción asociada a perfusión (hipersensibilidad a fármaco, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad y síndrome de liberación de citocina)
- b. hipotiroidismo (mixedema)
- c. hipofisitis (hipopituitarismo)
- d. tiroiditis (tiroiditis autoinmune y trastorno de tiroides)
- e. diabetes mellitus tipo 1 (cetoacidosis diabética)
- f. síndrome de Guillain-Barré (neuropatía axonal y polineuropatía desmielinizante)
- g. síndrome miasténico (miastenia gravis)
- h. uveítis (iritis e iridociclitis)
- i. neumonitis (enfermedad pulmonar intersticial)
- j. colitis (colitis microscópica y enterocolitis)
- k. dolor abdominal (molestia abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y dolor en la zona inferior del abdomen)
- l. pancreatitis (pancreatitis autoinmune y pancreatitis aguda)
- m. hepatitis (hepatitis autoinmunitaria y lesión hepática inducida por fármacos)
- n. erupción (erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica, erupción vesicular y erupción genital)
- o. prurito (urticaria, urticaria papular, prurito generalizado y prurito genital)
- p. reacciones cutáneas graves (dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, erupción exfoliativa, necrosis de la piel, erupción cutánea tóxica y las siguientes reacciones de Grado ≥ 3 : dermatosis neutropénica aguda febril, contusión, úlcera de decúbito, dermatitis psoriasiforme, erupción medicamentosa, ictericia, penfigoide, prurito, prurito generalizado, erupción, erupción generalizada, erupción maculopapular, erupción pustular y lesión de la piel)
- q. vitíligo (despigmentación de la piel, hipopigmentación de la piel e hipopigmentación del párpado)
- r. queratosis liquenoide (liquen plano y liquen escleroso)
- s. miositis (mialgia, miopatía, polimialgia reumática y rabdomiolisis)
- t. dolor musculoesquelético (molestia musculoesquelética, dolor de espalda, rigidez musculoesquelética, dolor torácico musculoesquelético y tortícolis)
- u. artritis (hinchazón articular, poliartritis y derrame articular)
- v. tenosinovitis (tendinitis, sinovitis y dolor tendinoso)
- w. nefritis (nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial y fallo renal, fallo renal agudo o lesión renal aguda con evidencia de nefritis, síndrome nefrótico)
- x. edema (edema periférico, edema generalizado, sobrecarga de líquido, retención de líquidos, edema palpebral y edema de labio, edema de cara, edema localizado y edema periorbital)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario se basan en pacientes que recibieron pembrolizumab en cuatro dosis (2 mg/kg cada 3 semanas, 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas o 200 mg cada 3 semanas) en ensayos clínicos.

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que se produjeron durante el tratamiento con pembrolizumab fueron reversibles y se controlaron con interrupciones de pembrolizumab, la administración de corticosteroides y/o terapia de apoyo. También se produjeron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario después de la última dosis de pembrolizumab. Se pueden producir reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en más de un sistema/órgano simultáneamente.

En caso de sospecha de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o descartar otras causas. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente y se deben administrar corticosteroides. Tras la mejoría a Grado ≤ 1 , se debe iniciar la reducción progresiva de los corticosteroides y continuar

durante al menos 1 mes. De acuerdo a los datos limitados de ensayos clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, se puede evaluar la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Pembrolizumab se podría reiniciar en el plazo de 12 semanas después de la última dosis si la reacción adversa se mantiene en Grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroide se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día.

Pembrolizumab se debe suspender definitivamente por cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario recurrente de Grado 3 y por toxicidad de la reacción adversa relacionada con el sistema inmunitario de Grado 4, excepto por endocrinopatías que estén controladas con terapia hormonal sustitutiva.

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado neumonitis, incluyendo casos mortales, en pacientes que recibieron pembrolizumab. Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, se debe confirmar con pruebas de imagen radiográficas y descartar otras causas. Se deben administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva); pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de neumonitis de Grado 2 y se debe suspender definitivamente en caso de neumonitis de Grado 3, Grado 4 o recurrente de Grado 2.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado colitis en pacientes que recibieron pembrolizumab. Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de colitis y descartar otras causas. Se deben administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva); pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de colitis de Grado 2 o Grado 3 y se debe suspender definitivamente en caso de colitis de Grado 4. Se debe tener en cuenta el riesgo potencial de perforación gastrointestinal.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado hepatitis en pacientes que recibieron pembrolizumab. Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función hepática (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado de acuerdo con la evaluación clínica) y en cuanto a síntomas de hepatitis y descartar otras causas. Se deben administrar corticosteroides (dosis inicial de 0,5-1 mg/kg/día (en caso de acontecimientos de Grado 2) y 1-2 mg/kg/día (en acontecimientos de Grado ≥ 3) de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva) y, de acuerdo con la intensidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, pembrolizumab se debe suspender temporalmente o suspender definitivamente.

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha notificado nefritis en pacientes que recibieron pembrolizumab. Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función renal y descartar otras causas de disfunción renal. Se deben administrar corticosteroides en caso de acontecimientos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una reducción progresiva) y, de acuerdo con la intensidad de las elevaciones de la creatinina, pembrolizumab se debe suspender temporalmente en caso de nefritis de Grado 2 y se debe suspender definitivamente en caso de nefritis de Grado 3 o Grado 4-

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Con el tratamiento con pembrolizumab se han observado endocrinopatías graves, tales como hipofisitis, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, hipotiroidismo e hipertiroidismo. En casos de endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario podría ser necesario el tratamiento a largo plazo con terapia hormonal sustitutiva.

Se ha notificado hipofisitis en pacientes que recibieron pembrolizumab. Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de hipofisitis (incluido hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y descartar otras causas. Se deben administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y otras terapias hormonales sustitutivas según esté clínicamente indicado, y pembrolizumab se debe suspender temporalmente por hipofisitis sintomática hasta que el acontecimiento se ha controlado con terapia hormonal sustitutiva. Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab, después de la reducción progresiva del corticosteroide, si es necesario. Se debe vigilar la función hipofisaria y los niveles hormonales para asegurar que la terapia hormonal sustitutiva es la adecuada.

Se ha notificado diabetes mellitus tipo 1, incluida cetoacidosis diabética, en pacientes que recibieron pembrolizumab. Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Se debe administrar insulina para la diabetes tipo 1 y se debe suspender temporalmente pembrolizumab en casos de hiperglucemia de Grado 3, hasta que se alcance el control metabólico.

Se han notificado trastornos del tiroides, como hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis, en pacientes que recibieron pembrolizumab y se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento. El hipotiroidismo se ha notificado más frecuentemente en pacientes con CCECC que se han sometido a radioterapia previa. Se debe vigilar a los pacientes en cuanto a cambios en la función tiroidea (al comienzo del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado de acuerdo con la evaluación clínica) y en cuanto a signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos. El hipotiroidismo se puede manejar con tratamiento sustitutivo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Pembrolizumab se debe suspender temporalmente por hipertiroidismo de Grado ≥ 3 hasta que se recupere a Grado ≤ 1 . Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab, después de la reducción progresiva del corticosteroide, si es necesario,

en pacientes con hipertiroidismo de Grado 3 o Grado 4 que mejore a Grado 2 o menor. Se debe vigilar la función tiroidea y los niveles hormonales para asegurar que la terapia hormonal sustitutiva es la adecuada.

Reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han notificado reacciones cutáneas graves relacionadas con el sistema inmunitario, en pacientes que recibieron pembrolizumab. Se debe vigilar a los pacientes en caso de sospecha de reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente o suspender definitivamente y se deben administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron pembrolizumab. En cuanto haya signos o síntomas de SSJ o NET, pembrolizumab se debe suspender temporalmente y se debe derivar al paciente a una unidad especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SSJ o NET, pembrolizumab se debe suspender definitivamente.

Se debe tener precaución cuando se considere el uso de pembrolizumab en un paciente que haya tenido previamente reacciones adversas cutáneas graves o potencialmente mortales con un tratamiento previo con otros medicamentos anticancerígenos inmunoestimuladores.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

En ensayos clínicos o en la experiencia tras la comercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales clínicamente significativas, relacionadas con el sistema inmunitario, incluyendo casos graves y mortales: uveítis, artritis, miositis, miocarditis, pancreatitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, anemia hemolítica, sarcoidosis y encefalitis.

De acuerdo a la gravedad de la reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente y administrar corticosteroides.

Tras la comercialización se ha notificado el rechazo de trasplantes de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de la PD-1. El tratamiento con pembrolizumab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estos pacientes se debe tener en cuenta el beneficio del tratamiento con pembrolizumab frente al riesgo de un posible rechazo del órgano.

Complicaciones del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH)

TPH alogénico después del tratamiento con pembrolizumab

Se han observado casos de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y de enfermedad veno-oclusiva hepática en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico

sometidos a un TPH alogénico tras la exposición previa a pembrolizumab. Hasta que se disponga de nuevos datos, se deben valorar de forma detenida, caso por caso, los posibles beneficios del TPH y el posible aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante.

TPH alogénico previo al tratamiento con pembrolizumab

En pacientes con antecedentes de TPH alogénico, tras el tratamiento con pembrolizumab se ha notificado EICH aguda, incluida EICH mortal. Los pacientes que experimentaron EICH después de su trasplante, pueden tener un mayor riesgo de EICH después del tratamiento con pembrolizumab. Se debe valorar el beneficio del tratamiento con pembrolizumab frente al riesgo de posible EICH en pacientes con antecedentes de TPH alogénico.

Reacciones asociadas a la perfusión

Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en pacientes que recibieron pembrolizumab. En las reacciones graves a la perfusión, se debe detener la perfusión y pembrolizumab se debe suspender definitivamente. Los pacientes con reacción a la perfusión leve o moderada pueden seguir recibiendo pembrolizumab con una vigilancia estrecha; se puede valorar la medicación previa con antipiréticos y antihistamínicos.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en pacientes tratados con pembrolizumab 2 mg/kg cada tres semanas, 200 mg cada tres semanas o 10 mg/kg cada dos o tres semanas en monoterapia, en 36 (1,8%) de 2.034 pacientes evaluables se detectaron anticuerpos generados por el organismo frente a pembrolizumab, de los cuales 9 (0,4%) pacientes tuvieron anticuerpos neutralizantes contra pembrolizumab. No hubo evidencia de alteración de la farmacocinética o del perfil de seguridad con el desarrollo de anticuerpos de unión anti-pembrolizumab o anticuerpos neutralizantes

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos de pembrolizumab en CCECC

El perfil de seguridad del ensayo KEYNOTE-012, objetivo principal del estudio, aparece descrito en el punto 4.3.2. Asimismo se describe en el mismo punto la toxicidad reportada en el ensayo KEYNOTE-055. Los datos de seguridad del ensayo comparativo KEYNOTE-040 se describen a continuación.

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Seguridad KEYNOTE-040

El análisis primario de seguridad del estudio KEYNOTE-040 incluyó a todos aquellos pacientes randomizados que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab (n=246). En el estudio, el tiempo de exposición al fármaco fue ligeramente mayor con

pembrolizumab (mediana de 85 días) en comparación con las quimioterapias a elección del investigador (metotrexato 43 días, cetuximab 71 días y docetaxel 53 días) (Figura 23)

Figura 23. Exposición al fármaco en el estudio KEYNOTE-040

	MK-3475 200 mg Q3W (N=246)	Methotrexate (N=64)	Cetuximab (N=71)	Docetaxel (N=99)
Treatment Duration (days)				
Mean	142.6	56.8	120.3	79.9
Median	85	43	71	53
SD	156.67	54.47	121.97	67.87
Range	1 to 731	1 to 280	1 to 547	1 to 402
Number of Administrations				
Mean	7.4	8.0	17.3	4.6
Median	5	7	11	3
SD	7.03	6.93	16.63	3.10
Range	1 to 35	1 to 38	1 to 75	1 to 20

Se reportaron acontecimientos adversos (AA) independientemente de la causalidad en el 96,7% y en el 97,0% de los pacientes en las ramas de pembrolizumab y el estándar de tratamiento respectivamente. En cuanto a los acontecimientos adversos (AA) relacionados con el fármaco se observó un perfil de seguridad favorable para pembrolizumab en comparación con el estándar de tratamiento (63,0% vs 83,8% respectivamente). Excepto en el caso del hipertiroidismo, las incidencias del resto de AA ($\geq 5\%$) fueron mayores en la rama comparadora (Figura 24). En línea con lo anterior, se observó una menor incidencia de AA grado 3-5 relacionados con el fármaco (13,4% vs 36,3% respectivamente), acontecimientos adversos graves relacionados con el fármaco (8,9% vs 15,4%, respectivamente), discontinuaciones relacionadas con el fármaco (11,4% vs 15,8%, respectivamente) y muertes (8,1% vs 10,7%, respectivamente). En la Figura 25 se resumen los principales resultados de seguridad del estudio KEYNOTE-040

Figura 24. Acontecimientos Adversos relacionados con el fármaco en el estudio KEYNOTE-040. Incidencia $\geq 5\%$

	MK-3475 200 mg Q3W		Standard Treatment	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	246		234	
with one or more adverse events	155	(63.0)	196	(83.8)
with no adverse events	91	(37.0)	38	(16.2)
Hypothyroidism	33	(13.4)	2	(0.9)
Fatigue	31	(12.6)	43	(18.4)
Diarrhoea	20	(8.1)	24	(10.3)
Rash	19	(7.7)	34	(14.5)
Asthenia	18	(7.3)	28	(12.0)
Anaemia	17	(6.9)	33	(14.1)
Decreased appetite	14	(5.7)	22	(9.4)
Nausea	12	(4.9)	29	(12.4)
Pruritus	12	(4.9)	16	(6.8)
Mucosal inflammation	9	(3.7)	30	(12.8)
Stomatitis	6	(2.4)	28	(12.0)
Vomiting	4	(1.6)	16	(6.8)
Hypomagnesaemia	3	(1.2)	13	(5.6)
Neutrophil count decreased	3	(1.2)	25	(10.7)
Dry skin	2	(0.8)	13	(5.6)
Alopecia	1	(0.4)	25	(10.7)
Dermatitis acneiform	0	(0.0)	17	(7.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: 15MAY2017

Figura 25. Resumen resultados de seguridad en el estudio KEYNOTE-040

	MK-3475 200 mg Q3W		Standard Treatment		Difference in % vs Standard Treatment Estimate (95% CI) [†]
	n	(%)	n	(%)	
Subjects in population	246		234		
with one or more adverse events	238	(96.7)	227	(97.0)	-0.3 (-3.7, 3.2)
with no adverse event	8	(3.3)	7	(3.0)	0.3 (-3.2, 3.7)
with drug-related [‡] adverse events	155	(63.0)	196	(83.8)	-20.8 (-28.3, -13.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	143	(58.1)	138	(59.0)	-0.8 (-9.6, 8.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	33	(13.4)	85	(36.3)	-22.9 (-30.4, -15.4)
with serious adverse events	110	(44.7)	92	(39.3)	5.4 (-3.4, 14.1)
with serious drug-related adverse events	22	(8.9)	36	(15.4)	-6.4 (-12.5, -0.6)
with dose modification [§] due to an adverse event	84	(34.1)	106	(45.3)	-11.2 (-19.8, -2.4)
who died	20	(8.1)	25	(10.7)	-2.6 (-8.0, 2.7)
who died due to a drug-related adverse event	4	(1.6)	2	(0.9)	0.8 (-1.6, 3.4)
discontinued drug due to an adverse event	28	(11.4)	37	(15.8)	-4.4 (-10.7, 1.7)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	15	(6.1)	12	(5.1)	1.0 (-3.4, 5.3)
discontinued drug due to a serious adverse event	24	(9.8)	27	(11.5)	-1.8 (-7.5, 3.8)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	11	(4.5)	5	(2.1)	2.3 (-1.0, 6.0)

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.
[‡] Determined by the investigator to be related to the drug.
[§] Defined as an action taken of dose reduced, drug interrupted or drug withdrawn.
Estimated differences are provided in accordance with the statistical analysis plan.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.
Database Cutoff Date: 15MAY2017

Los AA grado 3-5 relacionados con el fármaco más frecuentes en la rama de pembrolizumab fueron la diarrea (1,6% vs 0,4%) y la fatiga (1,6% vs 0,9%) mientras que los más frecuentes en la rama del estándar de tratamiento fueron la reducción en el recuento de neutrófilos (0,4% vs 8,5%), la estomatitis (0,4% vs 4,7%) y la neutropenia febril (0% vs 4,3%).

Entre los AA graves relacionados con el fármaco, los eventos que ocurrieron en dos o más pacientes tratados con pembrolizumab fueron la neumonitis (1,6%), la diarrea (1,6%) y la colitis (0,8%). En el caso del estándar de tratamiento los AA graves relacionados con el fármaco más frecuentes fueron la neutropenia febril (3,4%), la neumonía, la reducción en el recuento de neutrófilos y la estomatitis (1,3% para cada uno de ellos).

Un 8,1% de los pacientes en la rama de pembrolizumab (20/246) y un 10,7% en la rama del estándar de tratamiento (25/234) tuvieron acontecimientos adversos con un desenlace fatal. En ambas ramas la causa más frecuente fue la neumonía (2,4% vs 2,1%, respectivamente).

Los AA inmunomediados y las reacciones infusionales asociadas al tratamiento con pembrolizumab se consideraron AA de especial interés (AAEI). Entre estos eventos, aquellos relacionados con el fármaco fueron más frecuentes en la rama de pembrolizumab en comparación con el estándar de tratamiento (21,5% vs 5,1%) al igual que aquellos considerados como graves (3,7% vs 0,4%). Los AAEI reportados con más frecuencia ($\geq 2\%$) entre los pacientes tratados con pembrolizumab fueron el hipotiroidismo, la neumonitis, las reacciones infusionales, las reacciones cutáneas graves y el hipertiroidismo. La mayoría de estos AAEI fueron de intensidad leve o moderada (grado 1-2). Un paciente presentó un AAEI de grado 4, una hepatitis, que se resolvió. Solamente un paciente tuvo un AAEI fatal, un síndrome de Stevens-Johnson grado 5. No se encontraron nuevos AAEI en el estudio KEYNOTE-040.

Los resultados de seguridad de pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-040 se compararon con las siguientes poblaciones de pacientes tratados con este fármaco:

- Set de datos de pacientes con CCECC, que incluyó a los resultados de seguridad de los estudios KEYNOTE-012 (Cohortes B y B2), KEYNOTE-055 y KEYNOTE-040, en total 609 pacientes
- Set de datos de referencia de seguridad, que incluyó a 1.567 pacientes con melanoma avanzado y 1.232 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico
- Set de datos de seguridad acumulado, que incluyó datos de seguridad de los pacientes incluidos en todos los estudios de pembrolizumab sometidos a una agencia reguladora hasta 4 semanas previas al corte de datos en el estudio KEYNOTE-040, en total 4.831 pacientes

Los AA registrados con más frecuencia en el estudio KEYNOTE-40 en comparación con el set de datos de referencia fueron la anemia (26,8% vs 12,4%), el hipotiroidismo (15,0% vs 8,4%), la neumonía (11,0% vs 5,0%) y la disfagia (9,8% vs 2,1%). Los AA relacionados con el fármaco fueron comparables entre los pacientes tratados con pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-040 (63,0%) y la población del set de datos de referencia de seguridad (69,3%), sólo el hipertiroidismo (13,4% vs 7,6%) y la anemia (6,9% y 3,4%) presentaron una frecuencia mayor en el estudio que en el set de datos de referencia de seguridad. La frecuencia de los AA grado 3-5 relacionados con el fármaco fue consistente con la encontrada en todos los set de datos y que se movió en un rango entre el 13,4% y el 14,4%. En cuanto a los AA con desenlace fatal, un mayor porcentaje de pacientes en el estudio KEYNOTE-040 murió como consecuencia de un AA en comparación con el set de

datos de referencia y el set de datos de seguridad acumulado (8,1% vs 3,9% vs 4,8%, respectivamente), sin embargo esta cifra fue comparable con la del set de pacientes con CCECC (8,9%) y similar a la de la rama comparadora del estudio KEYNOTE-040 (10,7%). Un mayor porcentaje de pacientes del estudio KEYNOTE-040 presentaba ECOG $\geq$ 1 en comparación con los pacientes de los sets de datos de seguridad referencia y de seguridad acumulados, por lo que este mayor porcentaje de muertes parece por tanto reflejar el curso de la enfermedad subyacente. Como se ha comentado, el hipotiroidismo fue reportado con más frecuencia en la rama de pembrolizumab (15%, 37/246) en comparación con la rama comparadora (3,8%, 9/234). El grado de este AA fue clasificado como 1-2 en todos los casos excepto en uno. En el set de datos de pacientes con CCECC se encontró la misma frecuencia de aparición de hipotiroidismo, un 15%, aunque este porcentaje fue mayor que el encontrado en los otros set de datos de seguridad, en los que osciló entre el 8,5% y el 9,3%. Además, el hipotiroidismo tendió a ocurrir antes entre los pacientes con CCECC en comparación con los pacientes incluidos tanto en el set de datos de referencia como en el set de datos de seguridad acumulado. La mayoría de los pacientes participantes en el estudio KEYNOTE-040 habían recibido previamente.

4.7.3. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En general, no se han notificado diferencias en la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada ($\geq$ 65 años) y los pacientes más jóvenes ($<$ 65 años). No es necesario un ajuste de la dosis en esta población.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

Transplante

Tras la comercialización se ha notificado el rechazo de trasplantes de órganos sólidos en pacientes tratados con inhibidores de la PD 1. El tratamiento con pembrolizumab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplantes de órganos sólidos. En estos pacientes se debe tener en cuenta el beneficio del tratamiento con pembrolizumab frente al riesgo de un posible rechazo del órgano.

Enfermedades sistémicas autoinmunes

Los pacientes con enfermedades autoinmunes que habían requerido tratamiento sistémico previo fueron excluidos de los ensayos clínicos. El uso de pembrolizumab en este grupo de pacientes debe ser valorado teniendo en cuenta el beneficio del tratamiento con pembrolizumab frente al riesgo de una posible reactivación de la enfermedad autoinmune

5. CONCLUSIONES

La situación de enfermedad persistente, recurrente o metastásica es frecuente en los pacientes con CCECC. El tratamiento basado en platino ha demostrado alta efectividad tanto como parte del tratamiento multimodal de la enfermedad locorregional como en el tratamiento de primera línea. Sin embargo, tras progresión a platino, las opciones terapéuticas habían sido escasas (metotrexate, taxanos o cetuximab) con una supervivencia estimada inferior a los 6 meses y sin una clara evidencia de impacto en la supervivencia. Por tanto, es deseable encontrar fármacos que aumenten la supervivencia global y mejoren la calidad de vida de estos pacientes con un perfil de toxicidad aceptable. En este escenario clínico, el ensayo fase III CheckMate 141 demostró la actividad de la inmunoterapia (nivolumab) en CCECC r/m.

La investigación clínica con pembrolizumab y concretamente, el ensayo fase III KEYNOTE-040, se desarrolla paralelamente a otros inmunoterápicos. Por tanto, su rama control es, de manera adecuada, el tratamiento clásico de metotrexate, docetaxel o cetuximab. Los resultados de especial interés son los reportados en la población con alta expresión de PD-L1 medido como TPS $\geq 50\%$. La medición y estratificación según TPS fue prevista desde el inicio del estudio, sin embargo, tras los resultados de los ensayos de fases precoces KEYNOTE-012 y KEYNOTE-055, se realizó una enmienda para que el análisis de los resultados se analizara según CPS, relegando la medición según TPS a objetivo exploratorio. Por tanto, la definición del mejor método de medición de PD-L1 como factor predictivo de respuesta no ha sido totalmente aclarado. La segunda puntualización al análisis de los datos es que se contemplan dos fechas de cierre de base de datos (4/Junio/2017 y 13/Octubre/2017) ya que existían eventos no registrados en la primera fecha para el mismo corte de análisis de datos (15/Mayo/2017).

Con estas dos aclaraciones previas, los resultados para la población con alta expresión de PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) fueron de beneficio en SG con una disminución del riesgo de muerte del 47% (HR=0,53; IC 95% 0,35-0,81) y una mediana de supervivencia global que pasó de 6,6 meses en la rama estándar a 11,6 meses en la rama de pembrolizumab. Para SLP la disminución del riesgo de progresión fue del 42% (HR=0,58; IC 95% 0,39-0,86) y la TRO del 27% en la rama de pembrolizumab frente al 10% en la rama estándar ($p = 0,0028$). El porcentaje de acontecimientos adversos para todos los grados fue de 63% en la rama de pembrolizumab con un 13% de G3-5 (83% y 36% respectivamente en la rama estándar).

Tanto los resultados de la población general como de los pacientes con TPS $\geq 50\%$ precisan de seguimiento a más largo plazo, ya que en el momento del análisis de los datos es de 7,5 meses para el objetivo de SG. Igualmente se espera la publicación formal del ensayo KEYNOTE-040 aunque sus resultados han sido comunicados en foros internacionales y explicitados a las agencias reguladoras.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de pembrolizumab para pacientes con CCECC r/m tras progresión a un tratamiento de primera línea basado en platino o tras progresión a tratamiento multimodal que incluya platino y con un intervalo mínimo a la progresión de 3 meses en este segundo caso. Los tumores han de ser altamente expresores de PD-L1 según el criterio de TPS ≥ 50 , y el performance status del paciente de 0-1.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EUROCARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015 Oct [cited 2018 Nov 27];51(15):2130–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26421817>
2. Cifras de Cáncer en España SEOM 2018.
3. Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2018 Jan 20 [cited 2018 Nov 27];20(1):75–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29159792>
4. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Sep 11 [cited 2018 Apr 10];359(11):1116–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784101>
5. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2018 Apr 11];375(19):1856–67. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602252>
6. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 27]. Available from: www.ema.europa.eu/contact
7. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2018 Dec 9];28(10):2340–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28945867>
8. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu S V., Gilbert J, et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 May 10 [cited 2018 Nov 27];35(14):1542–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328302>
9. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 Nov 25];17(7):956–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516300663>
10. Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, 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* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2018 Nov 25];34(32):3838–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646946>
11. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* [Internet]. 2018;119(2):153–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0131-9>

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este informe ha participado en eventos educativos promovidos por: Celgene, Merck, Baxalta, Sanofi, AstraZeneca y BMS y como consultor de: Celgene. Ha recibido patrocinio para asistencia a reuniones científicas de: Merck y Lilly.

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS