

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento del cáncer escamoso de cabeza y cuello recurrente/metastásico en primera línea

IPT, 13/2022. V1

Fecha de publicación: 24 de febrero de 2022<sup>1</sup>

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) incluye numerosas localizaciones anatómicas con múltiples sub-localizaciones. Engloba las neoplasias localizadas en la cavidad nasal, senos paranasales, nasofaringe, hipofaringe, laringe, tráquea, cavidad oral, orofaringe, glándulas salivales, tumores odontogénicos, oído y tumores del sistema paraganglionar (1), los cuales precisan abordajes terapéuticos muy diferentes. Se excluyen de esta definición los tumores de esófago, tumores de la piel, tumores cerebrales, del sistema nervioso y de tiroides.

El CCC es la sexta neoplasia maligna más común en el mundo (la quinta más frecuente en varones y la décima en mujeres), representa el 6% de todos los casos de cáncer en el adulto y es responsable de aproximadamente el 1-2% de todas las muertes por cáncer (2, 3); el carcinoma de células escamosas o epidermoide (CCECC) es el más frecuente y constituye el 90% de todos los casos (4). El CCC es más frecuente en hombres, si bien la incidencia está aumentando en mujeres debido al incremento en el hábito tabáquico. La edad media de aparición se sitúa por encima de los 50 años, aunque los tumores de nasofaringe y glándulas salivales pueden aparecer antes (5).

En España, se estimó, en el año 2012, una incidencia ajustada por edad de 33 casos/100.000/año (16,8/100.000 en hombres y 4,2/100.000 en mujeres), con una tasa de mortalidad de 11,7 casos/100.000/año (6, 7). Por lo que respecta a la supervivencia, en España, según los resultados del proyecto EURO CARE-5 publicado en 2014, la supervivencia observada (SO) y relativa (SR) a cinco años en los hombres con cáncer de cavidad oral y faringe se sitúa en el 32,6% y el 35,7%, respectivamente, y en las mujeres, en el 48,5% y el 53,5% (8). En cuanto a SO y SR a cinco años en el cáncer de laringe, es del 54,8% y el 61,5% en hombres y del 69,2% y el 71,85% respectivamente, en mujeres.

Se calcula que la tasa de supervivencia al año en Europa es del 69% y a los 5 años del 40% en adultos, aunque su pronóstico depende de múltiples factores (9, 10). Si se diagnostica en estadios iniciales, existe una alta probabilidad de curación, pero habitualmente, dos tercios de los pacientes son diagnosticados en estadios localmente avanzados (3).

Los principales factores de riesgo relacionados con el CCC son el consumo de tabaco y alcohol (75% de los casos). También se ha relacionado con la infección del virus del papiloma humano subtipo 16 (VPH-16), en el caso de CCC de orofaringe (11), y constituye un factor pronóstico. El CCECC relacionado con el tabaco ha disminuido, mientras que la enfermedad VPH positiva ha aumentado (9).

Actualmente están apareciendo otros factores pronósticos que hace falta validar, como son la presencia de PDL-1, TIL (Tumor infiltrated lymphocytes) o infiltración de células tumorales linfocitarias alrededor del tumor o la carga mutacional de esos tumores (TMB).

La supervivencia en CCECC se predice principalmente por la etapa, el sitio anatómico y el estado de VPH. Los cánceres orofaríngeos relacionados con el VPH representan una entidad distinta en términos de biología, donde la enfermedad CCECC negativa al VPH se debe a una acumulación gradual de mutaciones, mientras que la enfermedad positiva al VPH se debe a la integración de 2 oncogenes virales que se dirigen al gen supresor de tumores p53. Por lo tanto, los tumores tienen un comportamiento clínico diferente; la enfermedad positiva al VPH tiene mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento en comparación con los cánceres negativos al VPH.

La presentación clásica de CCECC incluye dolor, disfagia, odinofagia, disfonía, otalgia, ronquera e intolerancia a los cítricos. Alrededor del 10-20% de los pacientes en estadios iniciales de la enfermedad y el 50% en enfermedad localmente avanzada presentan recaídas a nivel locorregional o a distancia (3, 12), siendo los ganglios linfáticos, huesos y pulmones los órganos más frecuentes de metástasis. En los pacientes con CCECC recurrente o metastásico (CCECC r/m), no candidatos a cirugía y/o radioterapia, el tratamiento paliativo con terapia sistémica constituye el estándar de tratamiento; tienen un pronóstico desfavorable con una supervivencia global media inferior a un año (11). Aproximadamente 1/3 de los pacientes diagnosticados de CCC desarrollan metástasis a distancia durante su evolución, aunque solamente un 10% las presentan al debut de la enfermedad; por lo que respecta a las recaídas locorregionales, son más frecuentes, pues afectan al 50% de pacientes.

Los pacientes con CCC presentan una reducción significativa de su calidad de vida, tanto por la localización de la propia enfermedad (que puede afectar al habla, aspecto físico, ingesta y respiración) como por la toxicidad y secuelas de los tratamientos empleados. El dolor está presente en un 70-80% de los pacientes con tumores avanzados y tiene cierta complejidad terapéutica, que suele requerir opioides desde el principio, muchas veces combinados con adyuvantes para el componente neuropático, como antidepresivos y anticomiciales. El paciente generalmente queda afectado funcional (disfagia, y disfonía principalmente), estética (oquedad, afectación de la piel, etc.) y emocionalmente, lo que requiere de un abordaje multidisciplinar.

El tratamiento del CCECC depende, entre otras cosas, de la localización del tumor primario y de la extensión (9). En línea general, en los estadios iniciales de la enfermedad (estadios I y II) se realiza resección quirúrgica o radioterapia. El tratamiento de la enfermedad localmente avanzada conlleva un abordaje multidisciplinar, en el que la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia tienen un papel vital y complementario (3). Las combinaciones posibles incluyen la resección quirúrgica seguida de radioterapia, combinada o no con quimioterapia en función del riesgo de recurrencia; tratamiento conservador con quimioterapia y radioterapia concomitantes o terapia secuencial (quimioterapia de inducción seguida de quimioterapia/radioterapia concurrente) si no es posible realizar la resección quirúrgica o como alternativa a la misma para preservar la funcionalidad (6). Las terapias sistémicas pueden incluir cisplatino/carboplatino, 5-fluorouracilo (5-FU), cetuximab, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, metotrexato.

Los esquemas basados en platino (carboplatino o cisplatino) han sido la primera opción de tratamiento en la mayoría de los casos de CCECC r/m (13), sin objetivar diferencias estadísticamente significativas entre los distintos esquemas estudiados (14, 15). El régimen EXTREME (16) (cetuximab más cisplatino o carboplatino con 5-FU seguido de mantenimiento con cetuximab) es el que ha mostrado mejores resultados hasta ahora y, aunque modestos, se recomienda en pacientes naïve para quimioterapia por las principales guías de práctica clínica (4, 11, 17). En pacientes no candidatos a

<sup>1</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 9 de junio de 2020.

recibir el esquema EXTREME, se utilizan otros regímenes de quimioterapia como el esquema ERBITAX (taxano con cetuximab) (18), si bien es una indicación no recogida en ficha técnica. En este escenario de primera línea en CCECC r/m ha sido autorizado pembrolizumab en monoterapia y en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-FU (19).

### **PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)**

Pembrolizumab, en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido autorizado en primera línea de tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello metastásico o recurrente (CCECC r/m) irreseccable cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (CPS, por sus siglas en inglés)  $\geq 1$  (19).

Pembrolizumab en monoterapia también está autorizado aunque no financiado en CCECC r/m en segunda línea de tratamiento, en pacientes adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS (tumor proportion score)  $\geq 50\%$ . Además, pembrolizumab está autorizado en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en otros tumores (20).

La dosis recomendada de pembrolizumab en monoterapia es 200 mg cada 3 semanas (c3s) o 400 mg cada 6 semanas (c6s). La dosis recomendada de pembrolizumab como parte de un tratamiento de combinación es de 200 mg c3s, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos (20).

El tratamiento con pembrolizumab se debe continuar mientras se observe beneficio clínico, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o hasta 24 meses (35 ciclos). 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 esta. Se puede plantear la discontinuación en pacientes con respuesta completa si ha recibido 24 semanas de tratamiento y al menos dos dosis posteriores a la confirmación de la respuesta completa. Puede ser necesario retrasar o suspender la administración de pembrolizumab de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual (20).

#### **Farmacología (20)**

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas.

Pembrolizumab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

#### **Eficacia (19-22)**

La eficacia de pembrolizumab en monoterapia y de pembrolizumab en combinación con 5-FU y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de pacientes adultos con CCECC r/m, sin tratamiento previo, procede principalmente del ensayo clínico pivotal KEYNOTE-048 (19), de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con principio activo, de tres brazos de tratamiento.

En el estudio KEYNOTE-048 se incluyeron pacientes adultos con CCECC (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe) metastásico o recurrente irreseccable, confirmado histológicamente, y que no hubieran recibido previamente tratamiento sistémico para la

enfermedad recurrente o metastásica y que no fueran susceptibles de terapia local con intención curativa. Los pacientes debían presentar un estado funcional de 0 o 1 según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), enfermedad medible según criterios RECIST 1.1 y sin alteraciones funcionales importantes. En los pacientes con tumor de orofaringe, debía conocerse el estado de la infección por el VPH (VPH-16 positivo o VPH-16 negativo) y debía proporcionarse muestra de tejido para el análisis de biomarcadores PD-L1. Se permitió el tratamiento previo como parte de la terapia combinada para la enfermedad localmente avanzada, si había finalizado 6 meses antes de la aleatorización. No incluyeron pacientes con cáncer nasofaríngeo. Se excluyeron del ensayo pacientes con metástasis cerebrales activas o meningitis carcinomatosa, pacientes con estado funcional ECOG  $\geq 2$ , pacientes con enfermedad autoinmune activa que hubiera precisado tratamiento sistémico en los 2 años previos. También se excluyeron del estudio pacientes que hubieran recibido radioterapia en las 2 semanas previas, pacientes con esperanza de vida inferior a 3 meses y/o enfermedad de rápida progresión, pacientes con infección por VIH, hepatitis B, hepatitis C, pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis previa que precisase tratamiento con corticosteroides sistémicos y pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento inmunosupresor en los 7 días previos al inicio del tratamiento. Se excluyeron también los pacientes con otras neoplasias malignas en los 5 años previos (a excepción de carcinoma de células basales de piel, carcinoma de células escamosas de piel y/o cáncer de cérvix y/o de mama), mujeres embarazadas y en periodo de lactancia y pacientes con trasplante alogénico de tejido u órgano sólido. Los pacientes no podían haber recibido tratamiento previo con anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2 ni haber recibido una vacuna viva en los 30 días previos del inicio del tratamiento.

No se llevó a cabo un estudio específico de dosis-respuesta. La dosis de pembrolizumab 200 mg c3s, se justificó con los datos clínicos de los estudios aleatorizados previos. Los datos farmacológicos y farmacocinéticos muestran que la dosificación fija proporciona un control similar a la dosificación basada en el peso y una menor complejidad de dosificación, lleva a menor potencial de errores en la dosificación.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Grupo pembrolizumab en monoterapia (N=301): pembrolizumab 200 mg c3s, día 1 de cada ciclo de 3 semanas.
- Grupo pembrolizumab en combinación con quimioterapia (N=281): pembrolizumab 200 mg c3s, carboplatino AUC 5 mg/ml/min día 1 de cada ciclo de 3 semanas o cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1 de cada ciclo de 3 semanas y 5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 días de forma continua c3s (días 1 a 4 de cada ciclo de 3 semanas), hasta un máximo de 6 ciclos de platino y 5-FU.
- Grupo control con tratamiento estándar (régimen EXTREME) (N= 300): dosis de carga cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup>, luego cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana (día 1 del ciclo), carboplatino AUC 5 mg/ml/min c3s o cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> c3s y 5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup>/día durante 4 días de forma continua c3s (días 1 a 4 de cada ciclo de 3 semanas), hasta un máximo de 6 ciclos de platino y 5-FU. Cetuximab podía continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El tratamiento con pembrolizumab continuó hasta progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST 1.1, determinada por el investigador, toxicidad inaceptable o un máximo de 24 meses (35 ciclos). La administración de pembrolizumab podía continuar más allá de la progresión de la enfermedad definida según los criterios RECIST si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que el paciente obtenía beneficio clínico. Se podía considerar la interrupción del tratamiento con pembrolizumab en cualquiera de los

brazos de tratamiento, en los pacientes con respuesta completa (RC) confirmada tratados durante al menos 24 semanas y con al menos dos tratamientos con pembrolizumab tras la confirmación de la RC.

La elección del compuesto de platino en el estudio KEYNOTE-048 la realizó el investigador previo a la aleatorización. En el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y el grupo de tratamiento estándar, 119 pacientes (43,1%) y 119 (41,5%) fueron asignados a recibir cisplatino, respectivamente. Durante el estudio, el 33,6% (40 de 119 participantes) y el 30,3% (36 de 119 participantes) cambiaron de cisplatino a carboplatino en los grupos de pembrolizumab más quimioterapia y tratamiento estándar, respectivamente.

La aleatorización se estratificó por expresión tumoral de PD-L1 (con una proporción de marcador tumoral TPS  $\geq 50\%$  o  $< 50\%$ ), estado de VPH solo para el cáncer de orofaringe (positivo o negativo) y estado funcional ECOG (0 o 1).

El método de puntuación de biomarcadores pre-especificado para el análisis de eficacia se actualizó de TPS a CPS tras una enmienda al protocolo, dado que los resultados con pembrolizumab en estudios previos mostraron que la expresión de PD-L1 en las células inmunes tumorales e infiltrantes (puntuación combined positive score, CPS por sus siglas en inglés) presentaban una mejor asociación con el resultado clínico del tratamiento con pembrolizumab en comparación con la expresión de PD-L1 solo en células tumorales (puntuación tumor proportion score, TPS por sus siglas en inglés). También, tras otra enmienda al protocolo, el punto de corte de biomarcadores para el análisis de eficacia cambió de muy positivo PD-L1 (TPS  $\geq 50\%$ ) a CPS  $\geq 20$ , CPS  $\geq 10$  y CPS  $\geq 1$  y se limitó a CPS  $\geq 20$  y CPS  $\geq 1$  en una enmienda posterior.

Se llevó a cabo la evaluación del estado tumoral en la semana 9 y luego cada 6 semanas durante el primer año, o con mayor frecuencia si estaba clínicamente indicado, seguido por una evaluación cada 9 semanas hasta los 24 meses.

Un total de 882 sujetos fueron asignados a recibir pembrolizumab en monoterapia (N=301) o pembrolizumab en combinación con quimioterapia (N=281) o al brazo control de quimioterapia estándar (N=300). La inscripción en el grupo de pembrolizumab con quimioterapia se detuvo el 13 de agosto de 2015 después de que se comunicaran 3 muertes de 14 participantes inscritos en ese grupo a partir del 24 de julio de 2015. Después de finalizar la evaluación de seguridad de los 20 sujetos que habían recibido 2 ciclos de tratamiento del estudio, se levantó la pausa de inscripción y se volvió a abrir el 2 de octubre de 2015.

Entre los 882 pacientes del ensayo KEYNOTE-048 (20), 381 (43%) eran PD-L1 CPS  $\geq 20$  y 754 (85%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una CPS  $\geq 1$  de acuerdo con el kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDxTM. Las características basales para estos 754 pacientes incluyeron: mediana de edad de 61 años (rango: 20 a 94); 36% de 65 años o más; 82% varones; 74% de raza blanca y 19% de raza asiática; 61% estado funcional ECOG de 1 y un 77% eran exfumadores/fumadores. Las características de la enfermedad fueron: 21% VPH positivos y 95% presentaba enfermedad estadio IV (estadio IVa un 21%, estadio IVb un 6% y estadio IVc un 69%).

Las variables co-primarias de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluadas mediante revisión central independiente enmascarada (RCIE) según criterios RECIST 1.1, en la población PD-L1 CPS  $\geq 20$ , PD-L1 CPS  $\geq 1$  y en la población total del estudio por intención de tratar (ITT). El plan de análisis de las variables primarias SG y SLP en las distintas poblaciones (ITT, CPS  $\geq 20$  y CPS  $\geq 1$ ), para la comparación de cada una de las ramas con pembrolizumab, bien en monoterapia o asociado a quimioterapia vs. la quimioterapia del grupo control, y con objetivos variables (superioridad o no inferioridad), requirió un ajuste complejo

con evaluación estadística secuencial y distribución del error alfa por multiplicidad (19). Era necesario que se cumplieran algunos objetivos primarios para continuar el análisis estadístico del resto de objetivos. Las hipótesis primarias parten del análisis de las respectivas comparaciones de superioridad de las ramas con pembrolizumab (en monoterapia y en combinación con quimioterapia) vs. el control para la población CPS  $\geq 20$ , para las variables SLP y SG, con p-unilaterales ajustadas de 0,0019 y 0,007, respectivamente. Una vez cumplidas estas hipótesis, se daría lugar a análisis posteriores en CPS  $\geq 1$  e ITT, y en esta última, primero como no-inferioridad y luego como superioridad (19).

Las principales variables secundarias fueron: proporción de pacientes sin progresión a los 6 meses y 12 meses y tasa de respuesta objetiva (TRO) con criterios RECIST 1.1 por RCIE, el tiempo hasta el deterioro (TTD) y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) medida con los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 y EuroQol EQ-5D. Como variables exploratorias se incluyeron entre otras, la duración de la respuesta (DR) evaluada con criterios RECIST 1.1 por RCIE, y TRO, DR y SLP evaluadas con criterios RECIST modificados (irRECIST) por RCIE, la SLP tras la siguiente línea de tratamiento (SLP2), demanda de analgésicos opioides y biomarcadores.

Se planificaron dos análisis intermedios y un análisis final (AF) para evaluar la eficacia. El segundo análisis intermedio (IA2), con fecha de corte de datos de 13-JUN-2018 y bloqueo de la base de datos del 29-JUN-2018, tras un seguimiento de al menos 17 meses, proporciona el resultado final de la variable co-primaria SLP. El AF con fecha corte de datos de 25-FEB-2019 y bloqueo de la base de datos del 25-MAR-2019, proporciona el análisis intermedio de la variable co-primaria SG. Los resultados que se presentan corresponden al análisis final a menos que se indique lo contrario.

Se realizaron dos análisis de sensibilidad, el primero basado en la prueba de log-rank ponderado con el parámetro (0,1); el otro, utilizando el método de tiempo de supervivencia medio restringido (RMST).

Un total de 308 (34,9%) pacientes de los 882 participantes aleatorizados tuvieron una o más desviaciones importantes del protocolo: 85 pacientes (28,2%) en el brazo de pembrolizumab en monoterapia, 116 (41,3%) en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y 107 (35,7%) en el brazo control.

No se realizaron comparaciones entre el grupo de pembrolizumab en monoterapia y el grupo de pembrolizumab con quimioterapia.

Considerando la comparación de pembrolizumab más quimioterapia con el régimen EXTREME de quimioterapia, tras seguir el plan de análisis preespecificado, los resultados de SG alcanzaron significación estadística para superioridad en la población global en el análisis intermedio-2, que se consideró definitivo. Asimismo, alcanzaron significación estadística en las poblaciones PD-L1 CPS  $\geq 20$  y PD-L1 CPS  $\geq 1$  en el análisis final. La SLP no alcanzó significación estadística.

En cuanto a la comparación de pembrolizumab en monoterapia con el régimen EXTREME de quimioterapia, tras seguir el plan de análisis preespecificado, los resultados de SG alcanzaron significación estadística para superioridad en las poblaciones PD-L1 CPS  $\geq 20$  y PD-L1 CPS  $\geq 1$  en el análisis intermedio 2, que se consideró definitivo. También se alcanzó significación estadística para no inferioridad (pero no superioridad) en la población global. La SLP no alcanzó significación estadística.

A continuación se exponen los resultados en los diferentes escenarios.

Estudio KEYNOTE-048: pembrolizumab en combinación con quimioterapia (platino y 5-FU) vs. quimioterapia (régimen EXTREME) en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS  $\geq 1$

Las características basales y demográficas de la población ITT del grupo experimental y grupo control (régimen quimioterapéutico EXTREME), estuvieron bien equilibradas, a fecha de corte de datos 13-Jun-2018 (IA2), sin embargo, se observó una mayor proporción de mujeres (20,3% vs. 12,9%) y fumadores actuales (19,9% vs. 12,9%) en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia en comparación con el brazo control. La mediana de edad fue de 61 años (35,4%  $\geq 65$  años), un 83,4% de hombres, un 73,3% de raza blanca, un 62,1% exfumadores y 16,5% continuaban con el hábito tabáquico, un 61% presentaban ECOG de 1 y un 39% ECOG de 0 y un 21,6% eran HPV positivo. Un 38,1% de los pacientes del brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia vs. 51,4% en el brazo control, recibieron un nuevo tratamiento en la población ITT y un 5,3% vs. 24,8% respectivamente, recibieron un inhibidor del punto de control inmunitario a fecha de corte de datos de 13-Jun-2018 (IA2). Se administró una tercera o más líneas de tratamiento a 39 (13,9%) sujetos en el grupo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia frente a 51 (18,3%) en el grupo de control. La terapia de segunda línea utilizada con mayor frecuencia fue paclitaxel (o nab-paclitaxel) en el 14,2% de los pacientes con pembrolizumab más quimioterapia y en el 11,9% del tratamiento estándar, y la terapia de tercera línea más utilizada también fue paclitaxel (4,6% brazo pembrolizumab más quimioterapia vs. 5,0% brazo de tratamiento estándar). En el corte de la base de datos del 25-FEB-2019 (AF), un total de 115 (40,9%) y 145 (52,2%) pacientes recibieron una terapia anticancerígena posterior en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y brazo control, respectivamente.

Las características basales y demográficas de los pacientes en la población ITT con expresión PD-L1 CPS  $\geq 1$  en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia (242/281, 86,1%) y en el brazo de quimioterapia (235/300, 78,3%) estuvieron equilibradas. Sin embargo, se observó una mayor proporción de mujeres (22,3% vs. 13,6%); fumadores actuales (20,2% vs. 14%); enfermedad metastásica (71,5 vs. 65,5) en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia en comparación con el brazo control. La mediana de edad fue de 61 años (20-85), un 36%  $\geq 65$  años, mayoritariamente hombres (82%), de raza blanca (73,6%). El 22,7% de los pacientes nunca habían fumado, el 59,7% eran exfumadores y un 17,1% fumadores. El 61% presentaban un estado funcional ECOG 1, y un 39% ECOG 0. El 68,5% tenía enfermedad estadio M1 y más de un 90% de los pacientes se encontraban en un estadio IV de la enfermedad. En los pacientes cuyo tumor primario era de orofaringe, un 26,8% dieron positivo para el VPH-16. Aproximadamente el 33% de los pacientes pertenecían a la UE, el 70% presentaban enfermedad metastásica y el 30% recurrente. La distribución según CPS  $\geq 1$ , fue el 86,1% en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia vs. 78,3% en el brazo control). Los pacientes en la población ITT con expresión PD-L1 CPS  $\geq 20$  fue del 44,8% (126/281) en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y del 36,7% (110/300) en el brazo de quimioterapia. Los resultados de eficacia en la población cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS  $\geq 1$  en el ensayo KEYNOTE-048 en el análisis final realizado con una mediana de seguimiento de 13 meses con pembrolizumab en combinación con quimioterapia, a fecha de corte de datos de 25-Feb-2019 (bloqueo de la base de datos 25-Mar-2019) se muestran en la Tabla 1 y en la Figura 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SG de acuerdo al análisis final.

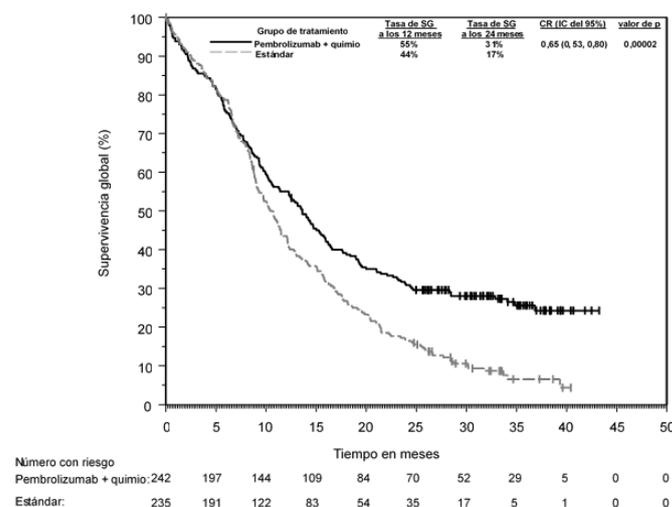
**Tabla 1: Resultados de eficacia de pembrolizumab más quimioterapia en pacientes del ensayo KEYNOTE-048 con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ). Fecha de corte de datos 25-Feb-2019 (20)**

Variable	Pembrolizumab + quimioterapia basada en platino + 5-FU n=242	Tratamiento estándar* n=235
<b>SG</b>		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	177 (73%)	213 (91%)
Mediana en meses (IC del 95%)	13,6 (10,7, 15,5)	10,4 (9,1, 11,7)
Cociente de riesgo (Hazard ratio) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0,65 (0,53, 0,80)	
Valor de p <sup>‡</sup>	0,00002	
<b>SLP</b>		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	212 (88%)	221 (94%)
Mediana en meses (IC del 95%)	5,1 (4,7, 6,2)	5,0 (4,8, 6,0)
Cociente de riesgo (Hazard ratio) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0,84 (0,69, 1,02)	
Valor de p <sup>‡</sup>	0,03697	
<b>TRO</b>		
Tasa de respuesta objetiva <sup>§</sup> (IC del 95%)	36% (30,3, 42,8)	36% (29,6, 42,2)
Respuesta completa	7%	3%
Respuesta parcial	30%	33%
Valor de p <sup>‡</sup>	0,4586	
<b>Duración de la respuesta</b>		
Mediana en meses (rango)	6,7 (1,6+, 39,0+)	4,3 (1,2+, 31,5+)
% con duración $\geq 6$ meses	54%	34%

\* Cetuximab, platino y 5-FU  
<sup>†</sup> Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado  
<sup>‡</sup> Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada  
<sup>§</sup> Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas  
<sup>†</sup> Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado funcional ECOG (0 frente a 1), estado de VPH (positivo frente a negativo) y estado de PD-L1 (fuertemente positivo frente a no fuertemente positivo)

Abreviaturas: SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de pembrolizumab más quimioterapia en pacientes del ensayo KEYNOTE-048 con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) (20)**



Los resultados de SG fueron favorables a la combinación de pembrolizumab con quimioterapia vs. control (HR: 0,65; p=0,00002). No se observó beneficio en la SLP en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia en comparación con el tratamiento estándar, aunque las tasas de SLP a los 9 y 12 meses fueron más altas para el brazo de

pembrolizumab con quimioterapia en comparación con el brazo control. Tampoco se observó que la combinación de pembrolizumab con quimioterapia ofreciera ventajas en cuanto a TRO y ni en el tiempo de respuesta, si bien, en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia se observaron mayores tasas de respuesta completa (RC). La mediana de la DR fue más larga (6,7 frente a 4,3 meses) en el grupo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia, y una tasa más alta de respuestas con duración  $\geq 6$  meses (53% frente a 37%).

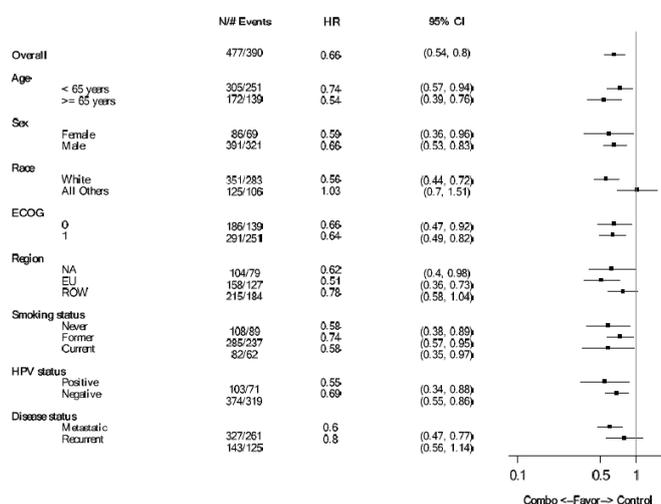
La mediana de SLP2 a fecha de corte de datos de 13-Jun-2018 (IA2), tras un 77,2% de eventos vs. 88,1% en los brazos de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y brazo control fue de 10,4 meses y 9 meses, respectivamente (HR: 0,74 IC95%: 0,62-0,89;  $p=0,00081$ ).

En cuanto a los resultados en las escalas de CVRS informados por los pacientes (PRO) tras un seguimiento de más de 15 de semanas de tratamiento, fueron similares para ambos brazos de tratamiento, así como las tasas de cumplimiento de los cuestionarios EORTC QLQ-30, EORTC QLQ H & N35 y EQ-5D, aunque en las escalas de dolor se obtuvieron peores resultados de pembrolizumab con quimioterapia en comparación con el tratamiento estándar, si bien el diseño abierto del estudio dificulta la interpretación de los datos.

#### Análisis de subgrupos

En la Figura 2 se recogen los resultados del análisis de subgrupos de SG para la población CPS  $\geq 1$  del estudio.

**Figura 2: Forest plot de SG en la población CPS  $\geq 1$  del brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia del estudio KEYNOTE-048. Fecha de corte de datos del 25-feb -2019. Población ITT (19)**



Los resultados del análisis de subgrupos en la variable SG mostraron que el efecto del tratamiento no era diferente en los distintos subgrupos, observándose resultados consistentes en todos los subgrupos preespecificados, con excepción de la raza; se observó beneficio en la raza blanca y no se confirmó en el resto.

#### Estudio KEYNOTE-048: Pembrolizumab en monoterapia vs. quimioterapia (régimen EXTREME) en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS $\geq 1$

En la población por ITT, se incluyeron 301 pacientes en el brazo de pembrolizumab en monoterapia y 300 en el de quimioterapia. El 89,3% y 96,5% de los pacientes en el brazo de pembrolizumab y quimioterapia respectivamente, había suspendido el tratamiento a

fecha de corte de datos, siendo la razón principal la progresión radiológica de la enfermedad (62% vs. 64,8%). Las suspensiones del tratamiento por efectos adversos (EA) observaron con mayor frecuencia en el grupo de quimioterapia que en el pembrolizumab (11% vs. 15,3%).

Las características basales en la población de ITT se mostraron en general bien equilibradas. En general, aproximadamente la mitad de los sujetos en ambos brazos habían recibido una terapia sistémica previa para la enfermedad localmente avanzada, con intención curativa. Al analizar la expresión de PD-L1, el 22% de los pacientes de la población total del estudio tenían TPS  $\geq 50\%$  (factor de estratificación). La distribución de pacientes por expresión de PD-L1 estuvo bien equilibrada entre los brazos de tratamiento: 85,4% vs. 85% con CPS  $\geq 1$  y 44,2% vs. 40,7% con CPS  $\geq 20\%$ , en los brazos de pembrolizumab vs. quimioterapia, respectivamente.

En relación a las características basales y demográficas de la población de pacientes que presentaban CPS  $\geq 1$  hubo algunos desequilibrios entre los brazos de tratamiento como el tiempo desde el último tratamiento recibido, la mediana de edad fue de 61,5 años (37,5%  $\geq 65$  años), el 83,8% eran hombres y el 73,5% de raza blanca, un 23,4% no fumadores, 15,6% fumadores y 60,5% exfumadores, un 40,1% presentaban ECOG de 0 y un 60,4% ECOG de 1, HPV positivo en el 21,3% y PD-L1 TPS fuertemente positivo en el 26% de los pacientes, un 49,8% presentaba PD-L1 CPS  $\geq 20$  y el 49,6% PD-L1 CPS  $< 20$ . Un 67,7% de los pacientes presentaban metástasis y en un 31% la enfermedad era recurrente. Cuando se consideran las poblaciones CPS  $\geq 1$  y CPS  $\geq 20$ , hay algunos desequilibrios entre los dos brazos de tratamiento, particularmente en el subgrupo de expresión PD-L1 más alta, pero se considera que no han resultado relevantes para las estimaciones del Hazard Ratio (HR) del tratamiento.

Los resultados de eficacia en la población cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS  $\geq 1$  en el ensayo KEYNOTE-048 en el análisis final realizado con una mediana de seguimiento de 11,5 meses con pembrolizumab en monoterapia a fecha de corte de datos de 25-Feb-2019 (bloqueo de la base de datos 25-Mar-2019) se muestran en la Tabla 2 y en la Figura 3 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SG de acuerdo al análisis final.

**Tabla 2: Resultados de eficacia de pembrolizumab en monoterapia en pacientes con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ) del ensayo KEYNOTE-048. Fecha corte datos 25-Feb-2019 (20)**

Variable	Pembrolizumab n=257	Tratamiento estándar* n=255
<b>SG</b>		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	197 (77%)	229 (90%)
Mediana en meses (IC del 95%)	12.3 (10.8, 14.3)	10.3 (9.0, 11.5)
Cociente de riesgo (Hazard ratio) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0.74 (0.61, 0.90)	
Valor de p <sup>‡</sup>	0.00133	
<b>SLP</b>		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	228 (89%)	237 (93%)
Mediana en meses (IC del 95%)	3.2 (2.2, 3.4)	5.0 (4.8, 6.0)
Cociente de riesgo (Hazard ratio) <sup>†</sup> (IC del 95%)	1.13 (0.94, 1.36)	
Valor de p <sup>‡</sup>	0.89580	
<b>TRO</b>		
Tasa de respuesta objetiva <sup>§</sup> (IC del 95%)	19,1% (14,5, 24,4)	35% (29,1, 41,1)
Respuesta completa	5%	3%
Respuesta parcial	14%	32%
Valor de p <sup>‡</sup>	1,0000	
<b>Duración de la respuesta</b>		
Mediana en meses (rango)	23,4 (1,5+, 43,0+)	4,5 (1,2+, 38,7+)
% con duración $\geq 6$ meses	81%	36%

\* Cetuximab, platino y 5-FU

<sup>†</sup> Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

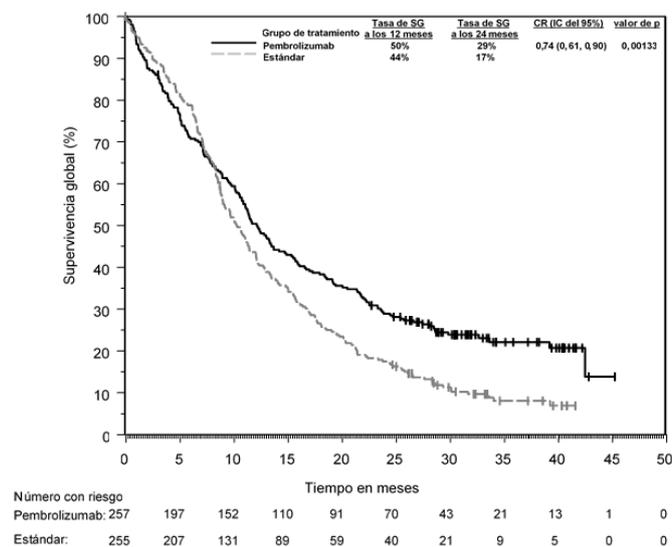
<sup>‡</sup> Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

<sup>§</sup> Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

<sup>††</sup> Basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por estado funcional ECOG (0 frente a 1), estado de VPH (positivo frente a negativo) y estado de PD-L1 (fuertemente positivo frente a no fuertemente positivo)

Abreviaturas: SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza

**Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de pembrolizumab en monoterapia en pacientes del ensayo KEYNOTE-048 con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1) (19)**



Pembrolizumab fue superior y estadísticamente significativa a la quimioterapia EXTREME en términos de SG y no demostró superioridad en términos de SLP, en la población con expresión de PD-L1 CPS ≥ 1. A fecha de corte de datos 25-FEB-2019, un total de 148 (49,2%) y 159 (53%) pacientes recibieron una terapia anticancerígena posterior en los brazos de pembrolizumab y quimioterapia respectivamente. Un 46,5% vs. 52% de los pacientes del brazo de pembrolizumab vs. quimioterapia respectivamente recibieron un nuevo tratamiento anticancerígenos posterior a fecha de corte de datos de 13-Jun-2018 y un 4,3% vs. 24,3% recibió inmunoterapia, respectivamente.

En relación con la SLP2, fue de 9,4 meses y de 8,9 meses en los brazos de pembrolizumab en monoterapia y quimioterapia, respectivamente (HR: 0,81; IC 95%: 0,67-0,98, p=0,01702), y una proporción de pacientes del 66,4% vs. 71,3% con tasa de SLP2 a 6 meses, respectivamente.

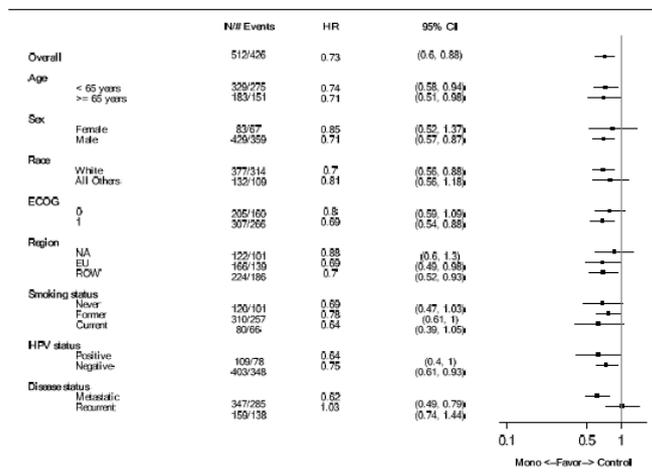
En cuanto a los resultados informados por el paciente (PRO), en la población global del estudio, independientemente del nivel de expresión de PD-L1, los resultados fueron similares entre ambos brazos de tratamiento, con altas tasas de respuesta de los cuestionarios EORTC QLQ-30 y EORTC QLQ H & N35 y EQ-5D en ambos brazos de tratamiento.

#### Análisis de subgrupos

En la Figura 4 se muestra el Forest plots de SG en la población CPS ≥ 1 para pembrolizumab en monoterapia vs. control.

**Figura 4: Forest plot de SG en la población CPS ≥ 1 – pembrolizumab en monoterapia vs. control (18)**

Forest Plot of OS Hazard Ratio by Subgroup Factors (Pembro Mono vs Control) (CPS ≥ 1) (ITT Population)



Database Cutoff Date: 25FEB2019.

Según el análisis de subgrupos, el beneficio de pembrolizumab en monoterapia es claro en pacientes con enfermedad metastásica, pero no se confirma en el contexto de la enfermedad recurrente en la población CPS ≥ 1, lo cual sería compatible con los resultados del brazo de pembrolizumab con quimioterapia, si bien en ese caso la diferencia no es clara al no haber interacción.

#### Estudio KEYNOTE-048: resultados en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS ≥ 20

En el ensayo KEYNOTE-048 se realizó un análisis en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS ≥ 20 [pembrolizumab más quimioterapia: n=126 (49%) frente a tratamiento estándar: n=110 (43%) y pembrolizumab en monoterapia: n=133 (52%) frente a tratamiento estándar: n=122 (48%)]. Los resultados de las principales variables de eficacia se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3: Resultados de eficacia de pembrolizumab más quimioterapia y pembrolizumab en monoterapia por expresión de PD-L1 en el ensayo KEYNOTE-048 (CPS  $\geq$  20) (20)**

Variable	Pembrolizumab + quimioterapia basada en platino + 5-FU n=126	Tratamiento estándar* n=110	Pembrolizumab en monoterapia n=133	Tratamiento estándar* n=122
<b>SG</b>				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	84 (66,7)	98 (89,1)	94 (70,7)	108 (88,5)
Mediana en meses (IC del 95%)	14,7 (10,3, 19,3)	11,0 (9,2, 13,0)	14,8 (11,5, 20,6)	10,7 (8,8, 12,8)
Cociente de riesgo (Hazard ratio) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0,60 (0,45, 0,82)		0,58 (0,44, 0,78)	
Valor de p <sup>‡</sup>	0,00044		0,00010	
Tasa de SG a los 6 meses (IC del 95%)	74,6 (66,0, 81,3)	80,0 (71,2, 86,3)	74,4 (66,1, 81,0)	79,5 (71,2, 85,7)
Tasa de SG a los 12 meses (IC del 95%)	57,1 (48,0, 65,2)	46,1 (36,6, 55,1)	56,4 (47,3, 64,3)	44,9 (35,9, 53,4)
Tasa de SG a los 24 meses (IC del 95%)	35,4 (27,2, 43,8)	19,4 (12,6, 27,3)	35,3 (27,3, 43,4)	19,1 (12,7, 26,6)
<b>SLP</b>				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	106 (84,1)	104 (94,5)	115 (86,5)	114 (93,4)
Mediana en meses (IC del 95%)	5,8 (4,7, 7,6)	5,3 (4,9, 6,3)	3,4 (3,2, 3,8)	5,3 (4,8, 6,3)
Cociente de riesgo (Hazard ratio) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0,76 (0,58, 1,01)		0,99 (0,76, 1,29)	
Valor de p <sup>‡</sup>	0,02951		0,46791	
Tasa de SLP a los 6 meses (IC del 95%)	49,4 (40,3, 57,9)	47,2 (37,5, 56,2)	33,0 (25,2, 41,0)	46,6 (37,5, 55,2)
Tasa de SLP a los 12 meses (IC del 95%)	23,9 (16,7, 31,7)	14,0 (8,2, 21,3)	23,5 (16,6, 31,1)	15,1 (9,3, 22,2)
Tasa de SLP a los 24 meses (IC del 95%)	14,6 (8,9, 21,5)	5,0 (1,9, 10,5)	16,8 (10,9, 23,8)	6,1 (2,7, 11,6)
<b>TRO</b>				
Tasa de respuesta objetiva <sup>‡</sup> (IC del 95%)	42,9 (34,1, 52,0)	38,2 (29,1, 47,9)	23,3 (16,4, 31,4)	36,1 (27,6, 45,3)
<b>Duración de la respuesta</b>				
Número de pacientes con respuesta	54	42	31	44
Mediana en meses (rango)	7,1 (2,1+, 39,0+)	4,2 (1,2+, 31,5+)	22,6 (2,7+, 43,0+)	4,2 (1,2+, 31,5+)

\* Cetuximab, platino y 5-FU

<sup>†</sup> Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Basado en la prueba de orden logarítmico estratificada

<sup>§</sup> Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

Abreviaturas: SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza

**Estudio KEYNOTE-048: resultados en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS  $\geq$  1 a < 20**

En el ensayo KEYNOTE-048 se realizó un análisis exploratorio de subgrupos en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 con una CPS  $\geq$  1 a < 20 [pembrolizumab más quimioterapia: n=116 (45%) frente a tratamiento estándar: n=125 (49%) y pembrolizumab en monoterapia: n=124 (48%) frente a tratamiento estándar: n=133 (52%)]. Los resultados de las principales variables de eficacia se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4: Resultados de eficacia de pembrolizumab más quimioterapia y pembrolizumab en monoterapia por expresión de PD-L1 en el ensayo KEYNOTE-048 (CPS  $\geq$  1 a < 20) (20)**

Variable	Pembrolizumab + quimioterapia basada en platino + 5-FU n=116	Tratamiento estándar* n=125	Pembrolizumab en monoterapia n=124	Tratamiento estándar* n=133
<b>SG</b>				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	93 (80,2)	115 (92,0)	103 (83,1)	121 (91,0)
Mediana en meses (IC del 95%)	12,7 (9,4, 15,3)	9,9 (8,6, 11,5)	10,8 (9,0, 12,6)	10,1 (8,7, 12,1)
Cociente de riesgo (Hazard ratio) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0,71 (0,54, 0,94)		0,86 (0,66, 1,12)	
Tasa de SG a los 6 meses (IC del 95%)	76,7 (67,9, 83,4)	77,4 (69,0, 83,8)	67,6 (58,6, 75,1)	78,0 (70,0, 84,2)
Tasa de SG a los 12 meses (IC del 95%)	52,6 (43,1, 61,2)	41,1 (32,4, 49,6)	44,0 (35,1, 52,5)	42,4 (33,9, 50,7)
Tasa de SG a los 24 meses (IC del 95%)	25,9 (18,3, 34,1)	14,5 (9,0, 21,3)	22,0 (15,1, 29,6)	15,9 (10,3, 22,6)
<b>SLP</b>				
Número (%) de pacientes con acontecimiento	106 (91,4)	117 (93,6)	113 (91,1)	123 (92,5)
Mediana en meses (IC del 95%)	4,9 (4,2, 5,3)	4,9 (3,7, 6,0)	2,2 (2,1, 2,9)	4,9 (3,8, 6,0)
Cociente de riesgo (Hazard ratio) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0,93 (0,71, 1,21)		1,25 (0,96, 1,61)	
Tasa de SLP a los 6 meses (IC del 95%)	40,1 (31,0, 49,0)	40,0 (31,2, 48,5)	24,2 (17,1, 32,0)	41,4 (32,8, 49,7)
Tasa de SLP a los 12 meses (IC del 95%)	15,1 (9,1, 22,4)	11,3 (6,4, 17,7)	17,5 (11,4, 24,7)	12,1 (7,2, 18,5)
Tasa de SLP a los 24 meses (IC del 95%)	8,5 (4,2, 14,7)	5,0 (1,9, 10,1)	8,3 (4,3, 14,1)	6,3 (2,9, 11,5)
<b>TRO</b>				
Tasa de respuesta objetiva <sup>‡</sup> (IC del 95%)	29,3 (21,2, 38,5)	33,6 (25,4, 42,6)	14,5 (8,8, 22,0)	33,8 (25,9, 42,5)
<b>Duración de la respuesta</b>				
Número de pacientes con respuesta	34	42	18	45
Mediana en meses (rango)	5,6 (1,6+, 25,6+)	4,6 (1,4+, 31,4+)	NA (1,5+, 38,9+)	5,0 (1,4+, 38,7+)

\* Cetuximab, platino y 5-FU

<sup>†</sup> Basado en el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado

<sup>‡</sup> Respuesta: mejor respuesta objetiva como respuesta completa o respuesta parcial confirmadas

Abreviaturas: SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva; IC: intervalo de confianza

**Estudio KEYNOTE-048: resultados en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 con una CPS < 1**

En el subgrupo de pacientes con PD-L1 negativo (es decir, CPS < 1), que representa el 15% de la población ITT (39 frente a 43 pacientes en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia y control, respectivamente) no se observó beneficio en SG (HR: 1,07). Tampoco se observó beneficio en SLP (HR: 1,49) y la tasa de respuesta fue menor en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el tratamiento estándar (TRO: 30,8% vs. 39,5% respectivamente), siendo la mediana de DR de 5,7 meses vs. 4,3 meses respectivamente, siendo la duración de las respuestas  $\geq$  6 meses en el 47% vs. 49%, respectivamente. En el análisis final, tras un mayor seguimiento se observaron peores resultados de SG en la población PD-L1 CPS < 1 [HR 1,21; IC 95%: 0,76-1,94]. Algunos pacientes con CPS < 1 podrían beneficiarse de la inmunoterapia en combinación con quimioterapia, como pacientes con ECOG 0 o VPH positivo, mientras que el tratamiento estándar con quimioterapia podría ser mejor opción en pacientes con ECOG 1 o VPH negativo. Sin embargo, la muestra de pacientes de estos subgrupos es muy limitada para poder obtener conclusiones a este respecto. Los pacientes con PD-L1 CPS < 1 representan un subgrupo pequeño, exploratorio y no preespecificado. La falta de plausibilidad biológica, junto con los resultados ligeramente inferiores de pembrolizumab en combinación con quimioterapia respecto a la quimioterapia (esquema EXTREME) en pacientes con PD-L1 CPS < 1, y sin una ventaja clara en términos de seguridad y tolerabilidad, no respaldan la utilización de pembrolizumab en combinación con quimioterapia en estos pacientes. Por lo tanto, la indicación de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y pembrolizumab en monoterapia está restringida a pacientes cuya enfermedad expresa PD-L1 con CPS  $\geq$  1.

## Seguridad (19, 20)

El perfil de seguridad de pembrolizumab en pacientes con diferentes tumores sólidos, se asocia principalmente con reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y se caracteriza por síntomas generales (fatiga, disminución del apetito), gastrointestinales (náuseas, diarrea, estreñimiento), respiratorios (tos, disnea) y trastornos de la piel (prurito y erupción cutánea).

Los datos de seguridad de pembrolizumab en monoterapia y de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino (cisplatino o carboplatino) en primera línea de tratamiento del CCECC r/m, proceden de todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab en el estudio pivotal KEYNOTE-048. De los 882 pacientes aleatorizados en KEYNOTE-048, se incluyeron 863 pacientes en la evaluación de la seguridad, 276 pacientes del brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia, 300 pacientes del brazo con pembrolizumab en monoterapia y 287 pacientes del brazo con quimioterapia, con una mediana de duración del tratamiento de 5,78 vs. 3,5 vs. 4,86 meses, respectivamente y mediana de dosis recibidas de 8 vs. 6 vs. 7, respectivamente. El 46,7% de los pacientes del brazo de pembrolizumab en combinación vs. 35% del brazo de pembrolizumab en monoterapia vs. 36,9% del brazo con quimioterapia recibieron tratamiento durante  $\geq 6$  meses, mientras que el 18,8% vs. 17,3% vs. 8% en los brazos de pembrolizumab en combinación, pembrolizumab en monoterapia y quimioterapia, respectivamente, lo recibieron por  $\geq 12$  meses.

En el estudio KEYNOTE-048, a fecha de corte de datos de 25-Feb-19 (análisis final) se informaron efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento en el 95,7% vs. 58,3% vs. 96,9% de los pacientes del grupo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia, pembrolizumab en monoterapia y grupo control, respectivamente, EA grado 3-5 relacionados con el tratamiento en el 71,7% vs. 17,0% vs. 69,3%; EA graves relacionados con el tratamiento en el 37,3% vs. 9,3% vs. 25,1%; modificación de la dosis debido a EA en el 84,4% vs. 38,7% vs. 83,6%; muertes debidas a EA relacionados con el tratamiento en el 4,0% vs. 1,0% vs. 2,8% e interrupción del tratamiento debido a EA relacionados con el tratamiento en el 25,0% vs. 5,0% vs. 20,6%.

Los EA relacionados con el tratamiento (fecha de corte de datos de 13-Junio-2018) más frecuentes del brazo de pembrolizumab con quimioterapia, respecto a pembrolizumab en monoterapia y control fueron, respectivamente: anemia (48,2% vs. 4% vs. 41,1%), náuseas (44,9% vs. 4% vs. 45,6%), neutropenia (33% vs. 1% vs. 31,4%), fatiga (30,4% vs. 14,3% vs. 28,91%), mucositis (27,9% vs. 2,7% vs. 26,5%), trombocitopenia (27,2% vs. 1,3% vs. 22%) y vómitos (27,2% vs. 2,3% vs. 22,3%). La incidencia de EA de hipotiroidismo fue mayor con pembrolizumab (12,7% vs. 0,3% vs. 13%) y dermatitis acneiforme en el brazo control (0,4% vs. 2% vs. 28,6%).

Cuando se ajustó la exposición, las tasas de eventos fueron ligeramente más bajas en el conjunto de datos de monoterapia con pembrolizumab en comparación con el conjunto de datos de pembrolizumab más quimioterapia y tratamiento estándar (13,84 vs. 16,79 y 16,68 eventos por 100 años-persona).

Los EA grado 3-5 relacionados con el tratamiento en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia, respecto a pembrolizumab en monoterapia y control fueron, respectivamente: anemia (18,8% vs. 0,7% vs. 14,6%), neutropenia (18,1% vs. 0% vs. 20,6%), disminución en el recuento de neutrófilos (10,1% vs. 0% vs. 12,2%), mucositis (9,4% vs. 0% vs. 4,9%), trombocitopenia (8,7% vs. 0,3% vs. 8,4%), estomatitis (8% vs. 0% vs. 3,5%) y neutropenia febril (7,6% vs. 0% vs. 4,2%).

Los EA graves relacionados con el tratamiento más frecuentes en el brazo de pembrolizumab con quimioterapia vs. pembrolizumab en monoterapia vs. control fueron, respectivamente: neutropenia febril

(5,1% vs. 0% vs. 3,5%), anemia (4% vs. 0,3% vs. 2,8%), estomatitis (2,9% vs. 0% vs. 1,4%), neutropenia (2,5% vs. 0% vs. 1,7%), mucositis (2,2% vs. 0,3% vs. 0,3%), náuseas (2,2% vs. 0% vs. 2,4%), shock séptico (2,2% vs. 0% vs. 0%) y trombocitopenia (2,2% vs. 0% vs. 0%).

Se notificaron 22 muertes atribuidas por el investigador a la toxicidad del fármaco hasta 90 días de la última dosis, once (4%) en el grupo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia (shock séptico (5 pacientes), sepsis, enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia tumoral, hemorragia, isquemia cerebral y bronquitis (1 paciente cada uno), tres (1%) en el brazo de pembrolizumab en monoterapia (neumonitis, coagulación intravascular diseminada (CID), enfermedad autoinflamatoria (1 paciente cada uno)) y ocho (2,8%) en el grupo control (neumonía (3 pacientes), sepsis (2 pacientes), hipoxia, osteomielitis y trombosis de la arteria pulmonar (1 paciente cada uno)). El 54,1% vs. 51,2% vs. 57,7% de las muertes fueron por progresión de la enfermedad en los grupos de pembrolizumab en combinación con quimioterapia, pembrolizumab en monoterapia y control respectivamente, mientras que el total de muertes por EA relacionados con el tratamiento fueron 54, 13 (6%) vs. 17 (4,3%) vs. 24 (8%), respectivamente. La frecuencia de efectos adversos de especial interés (EAEI) en el estudio KEYNOTE-048 fue mayor que en otros tipos de cáncer tratados con pembrolizumab. Los EAEI independientemente de la causalidad ocurrieron en el 25,7% de los pacientes del brazo de pembrolizumab con quimioterapia, en el 30,3% de los pacientes del brazo de pembrolizumab en monoterapia y en el 23,7% del grupo control; los EAEI relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 22,1%, 23,3% y 16,7%, respectivamente y fueron EAEI graves relacionados con el tratamiento en el 3,6% vs. 4,7% vs. 3,8%, respectivamente. En los brazos de pembrolizumab (en combinación con quimioterapia y en monoterapia), falleció un paciente por EAEI relacionados con el tratamiento, mientras que no hubo muertes en el brazo de quimioterapia por EAEI. Los EAEI grado 3-5 relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en el brazo de quimioterapia (4% pembrolizumab en combinación vs. 5,7% pembrolizumab en monoterapia vs. 9,8% control), así como las modificaciones de dosis por EAEI (7,6% vs. 8,6% vs. 15%, respectivamente) y las suspensiones del tratamiento por EAEI (2,9% vs. 2,3% vs. 6,6%) y por EAEI graves (2,2% vs. 2% vs. 3,1%). Los EAEI más frecuentes relacionados con el tratamiento con pembrolizumab fueron hipotiroidismo (15,2% pembrolizumab en combinación vs. 18% pembrolizumab en monoterapia vs. 6,3% control), neumonitis (5,4% vs. 6% vs. 1%), hipertiroidismo (4,7% vs. 2,7% vs. 1%) y colitis (2,5% vs. 1% vs. 0,7%). Las reacciones asociadas a la perfusión fueron más frecuentes con la quimioterapia (2,2% pembrolizumab en combinación vs. 1,3% pembrolizumab en monoterapia vs. 9,4% control) y reacciones cutáneas (0,7% pembrolizumab en combinación vs. 2,7% pembrolizumab en monoterapia vs. 7% quimioterapia). La mayoría de los EAEI se resolvieron con la administración de medicamentos inmunomoduladores (generalmente corticoides). No hubo nuevos EAEI aparte de los ya conocidos para pembrolizumab.

Otros EA que se informaron en el estudio KEYNOTE-048, fueron los edemas, que ocurrieron con tasas más altas en el grupo de pembrolizumab con quimioterapia (3,3% que en el grupo de pembrolizumab en monoterapia (1,7%) y que en el grupo de quimioterapia (2,1%). También se informó sangrado en la zona del tumor que fue mayor en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia (8,7%) que en el brazo de pembrolizumab en monoterapia (6,3%) y que en el brazo de tratamiento estándar (5,6%). El aumento de creatinina se informó con mayor frecuencia en pacientes que recibieron tratamiento pembrolizumab en combinación con quimioterapia con respecto al tratamiento estándar (36% frente a 27%, respectivamente). La mielotoxicidad disminuyó en el brazo de

pembrolizumab en monoterapia, respecto a los otros brazos de tratamiento.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento por cualquier EA fue del 64,1% y 63,4% en los brazos de pembrolizumab con quimioterapia y tratamiento estándar, respectivamente y del 30,7% en el brazo de pembrolizumab en monoterapia, estando relacionados con el tratamiento en el 30,8%, 12% y 27,2% de los pacientes en los brazos de pembrolizumab con quimioterapia, pembrolizumab en monoterapia y quimioterapia estándar respectivamente. Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes que llevaron a la suspensión del tratamiento en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el brazo control fueron neutropenia (15,9% vs. 15,3%), trombocitopenia (11,6% vs. 6,6%), anemia (11,6% vs 4,5%), disminución del recuento de plaquetas (7,6% vs 2,8%) y disminución recuento de neutrófilos (7,2% vs 5,9%). Mientras que una mayor proporción de pacientes suspendieron el tratamiento en el brazo control respecto al brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia por reacciones relacionadas con la infusión (3,5% vs 0,4%), náuseas (2,8% vs 0,4%), erupción cutánea (2,8% vs 0,4%) y dermatitis acneiforme (2,8% vs 0,0%). En el grupo de pembrolizumab en monoterapia en comparación con el grupo de tratamiento estándar, la neumonitis (2,3% frente a 0,0%) fue el único EA que llevó a la interrupción del tratamiento en más del 2% de los pacientes.

Se identificó un mayor porcentaje de pacientes con EA renales en el brazo pembrolizumab con quimioterapia que en el brazo de quimioterapia (27,9% vs. 19,5%, respectivamente). La proporción de EA relacionados con el fármaco de cualquier grado, de suspensiones del tratamiento y de fallecimientos fue mayor en la cohorte  $\geq 65$  años en comparación con la cohorte  $< 65$  años. En relación al sexo, las mujeres en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y control presentaron mayor proporción de EA relacionados con el tratamiento de grado 3-5, EA graves y EA graves relacionados con el tratamiento que los hombres. Los pacientes con ECOG 1 presentaron peor perfil de seguridad que los pacientes con ECOG 0 en todos los brazos de tratamiento.

En términos generales, el perfil de seguridad de pembrolizumab en el tratamiento del CCC está en línea con la experiencia previa de pembrolizumab en monoterapia y en combinación con quimioterapia en otras indicaciones.

Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, la mayoría de las cuales, incluyendo las graves, se resuelven después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab.

## DISCUSIÓN

En el tratamiento del CCC se considera la extensión de la enfermedad utilizando la estadificación TNM o el estadio del tumor para decidir el tratamiento. La enfermedad recurrente y metastásica no resecable, habitualmente se trata con quimioterapia paliativa. En pacientes con enfermedad metastásica de inicio, el tratamiento indicado es la quimioterapia, siempre que el estado general (índice de Karnofsky  $> 50\%$  o ECOG PS 0-2) y la situación global del paciente lo permitan. La mediana de supervivencia de estos pacientes en tratamiento sistémico paliativo con quimioterapia se sitúa entre 6 y 9 meses (8). Los fármacos que han demostrado actividad en el tratamiento de los tumores metastásicos de cabeza y cuello son metotrexato, derivados de platino (cisplatino y carboplatino), 5-FU y los taxanos (paclitaxel y docetaxel), que se han asociado a índices de respuesta en monoterapia que oscilan entre el 15 y el 45% (8).

En pacientes asintomáticos el tratamiento suele ser monoterapia ya que presenta menor toxicidad (19). Varios ensayos clínicos de fase III han evaluado la combinación de platino y 5-FU respecto a la

monoterapia con cisplatino, 5-FU o metotrexato sin alcanzar el objetivo primario que era demostrar la superioridad de la combinación en SG (23-26). Sin embargo, en términos de respuesta tumoral, la combinación de platino y 5-FU sí se asoció a mejores resultados que el tratamiento con monoterapia.

La autorización de cetuximab (anticuerpo monoclonal cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR]) en el CCECC, llevó consigo modificaciones en el tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica y la publicación de los resultados del ensayo clínico EXTREME (16), desplazó el esquema clásico de la combinación de platino y 5-FU como el tratamiento quimioterápico de elección en este contexto clínico, instaurándose el régimen de combinación de platino y 5-FU asociado a cetuximab semanal como tratamiento estándar en pacientes que pueden recibir platino y ECOG de 0 y 1.

El ensayo clínico de fase III, EXTREME (16), después de una mediana de seguimiento de 19,1 meses, la rama de platino y 5-FU + cetuximab resultó significativamente superior a la rama control en términos de SG (mediana de 10,1 meses con platino y 5-FU + cetuximab y de 7,4 meses con platino y 5-FU, HR 0,8; IC 95%: 0,44-0,64,  $p=0,04$ ), de SLP (5,6 meses con platino y 5-FU + cetuximab y 3,3 meses con platino y 5-FU, HR 0,54; IC 95%: 0,43-0,67;  $p<0,001$ ) y en tasa de respuesta (20% con platino y 5-FU y 36% con platino y 5-FU + cetuximab). En el ensayo se utilizó carboplatino o cisplatino según la elección de cada centro, de manera que más del 30% de los pacientes incluidos en cada rama recibieron carboplatino, manteniéndose en estos pacientes el beneficio de la combinación con cetuximab.

En pacientes que por edad, comorbilidad o ECOG  $\geq 2$ , no sean candidatos a recibir cisplatino, carboplatino o 5-FU, en primera línea de tratamiento del CCECC r/m, o tras recaída  $< 6$  meses, la alternativa terapéutica al esquema EXTREME es el esquema ERBITAX (27) si el estado funcional del paciente lo permite. Este esquema que combina paclitaxel y cetuximab en pauta semanal fue evaluado en un ensayo clínico de fase II del Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello. En este estudio en el que se incluyeron 46 pacientes, se obtuvieron tasas de respuesta global del 71% y de control de la enfermedad del 88% (18), mediana de SG de 8,1 meses (IC 95%: 6,6-9,6) y mediana de SLP de 4,2 meses (IC 95% 2,9-5,5), con un mejor perfil de seguridad con la posibilidad de prolongar por más tiempo el tratamiento en pacientes respondedores. Sin embargo, la naturaleza meramente descriptiva del estudio y los resultados de SLP y SG no permiten asegurar un beneficio/riesgo favorable con esta combinación. Sería preciso evaluar si pembrolizumab en monoterapia pudiera ser un tratamiento aceptable para estos pacientes, pero no se encuentran incluidos en el estudio pivotal, al no poder recibir la quimioterapia combinada con cetuximab.

Otras combinaciones, como un taxano o cisplatino más cetuximab, también se han utilizado, en pacientes no aptos para recibir el esquema EXTREME. Otras opciones terapéuticas evaluadas en el contexto del CCC r/m, pero menos utilizadas en la práctica clínica habitual, son el metotrexato, y docetaxel, ambos administrados semanalmente en monoterapia. Estos dos tratamientos fueron comparados en un ensayo clínico de fase II aleatorizado de 57 pacientes con enfermedad recurrente no tratada previamente, docetaxel obtuvo tasas de respuesta superiores a metotrexato (27% y 15%), con resultados similares en SG y SLP (28). Recientemente se han presentado resultados provisionales de un ensayo de fase III, que compara el esquema EXTREME con TEPx (se sustituye 5-FU por docetaxel) (29), pero el ensayo no logró alcanzar el objetivo principal [mediana de SG 14,5 frente a 13,4 meses con EXTREME y TTEPx, respectivamente (HR: 0,87; IC 95%: 0,71-1,05).

La progresión de la enfermedad, que ocurre en casi todos los pacientes, rara vez responde a otras líneas de quimioterapia o terapia dirigida, de ahí, la necesidad de nuevos abordajes de tratamiento (30).

En el ensayo clínico de fase III KEYNOTE-048 abierto (19) se incluyeron tres ramas de tratamiento: pembrolizumab en monoterapia, pembrolizumab en combinación con quimioterapia y la tercera rama fue quimioterapia sola, como brazo control. El régimen de quimioterapia del brazo control fue EXTREME, y es el comparador apropiado, ya que la quimioterapia de combinación basada en platino asociada a cetuximab es el estándar de tratamiento recogido en las principales GPC de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales para el CCECC r/m en pacientes que no han recibido platino como tratamiento de primera línea o que lo han recibido, pero presentan un intervalo libre de enfermedad >6 meses. En este estudio, las ramas de tratamiento en general estaban bien balanceadas utilizando criterios de estratificación adecuados, con un 21% de pacientes VPH-16 positivos, un 85% con CPS  $\geq 1$  y un 40% con CPS  $\geq 20$  y 39% con ECOG 0. El diseño estadístico del estudio fue jerárquico.

El ensayo ha sido diseñado para comparar pembrolizumab + quimioterapia frente a quimioterapia y pembrolizumab en monoterapia frente a quimioterapia, y no para comparar los brazos que utilizan pembrolizumab.

Como se ha comentado anteriormente y como ocurrió en el ensayo KEYNOTE 040 se modifica el método de puntuación del biomarcador PD-L1 pasando del TPS a usar el CPS.

El análisis de subgrupos en la variable SG mostró que los resultados son consistentes en todos los subgrupos preespecificados, con excepciones en el caso de la raza y la enfermedad recurrente. En cuanto a la raza, el resultado favorece a la raza blanca, pero carece de plausibilidad biológica y consistencia con observaciones en otros estudios. Los pacientes con enfermedad metastásica se benefician claramente del tratamiento, pero esto no se confirma en pacientes con enfermedad recurrente no metastásica, en los que no se objetiva la diferencia entre pembrolizumab en monoterapia y el régimen EXTREME. La plausibilidad biológica de este hallazgo es dudosa, pero resulta consistente con las observaciones de la otra rama con pembrolizumab del estudio. Aunque se le conceda verosimilitud, el beneficio en seguridad sigue existiendo a favor de pembrolizumab en monoterapia.

Se realizaron cambios en el protocolo inicial en cuanto al tamaño de la muestra y periodo de seguimiento realizándose posteriormente ajustes para reflejar dichos cambios.

En el estudio KEYNOTE-048, en la población PD-L1 CPS  $\geq 20$ , la combinación pembrolizumab con quimioterapia mejoró de forma estadísticamente significativa la SG (variable co-primaria) en comparación con el esquema EXTREME (mediana de SG de 14,7 vs. 11 meses, HR 0,60; IC 95%: 0,45-0,82;  $p=0,0004$ ) y tasas de SG a 24 meses del 35,4% frente al 19,4 %, respectivamente. Sin embargo, las diferencias en SLP (variable co-primaria) no fueron estadísticamente significativas (5,8 vs. 5,3 meses; HR 0,76; IC 95%: 0,58-1,01;  $p=0,02951$ ). Las TRO fueron del 42,9% vs. 38,2% y la DR de 7,1 meses vs. 4,2 meses para la combinación de pembrolizumab con quimioterapia respecto a la quimioterapia, respectivamente. En la población PD-L1 CPS  $\geq 1$ , la mediana de SG (variable co-primaria) mejoró de forma estadísticamente significativa (13,6 vs. 10,4 meses, HR 0,65; IC 95%: 0,53-0,80;  $p=0,00002$ ), con tasa de SG a 24 meses de 30,8% vs. 16,8%, para pembrolizumab en combinación con quimioterapia y la quimioterapia sola y sin apenas diferencias en SLP (5,1 vs. 5 meses; HR: 0,84; IC 95%: 0,69-1,02;  $p=0,03697$ ), TRO (36,4% vs. 35,7%) y DR (6,7 vs. 4,3 meses). En la población total del estudio, la combinación de pembrolizumab con quimioterapia también consiguió mejorar la SG (variable co-primaria) de manera estadísticamente significativa en comparación con el esquema

EXTREME con medianas de SG de 13 vs. 10,7 meses (HR 0,72) y tasa de SG a 24 meses de 29,4% vs. 19,8%, respectivamente (19, 31). En la población total, las tasas de SLP a los 6 meses fueron similares en ambos brazos, mientras que las tasas de SLP a los 9 y 12 meses fueron favorables a la combinación de pembrolizumab con quimioterapia. En las poblaciones de CPS  $<20$  y CPS  $\geq 1$  a  $<20$ , los resultados de SG fueron ligeramente a favor de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia, mediana de SG de 11,8 meses vs. 10,2 meses (HR 0,83; IC 95%: 0,65-1,05) y mediana de SG de 12,7 meses vs 9,9 meses (HR 0,71; IC 95%: 0,54-0,94), respectivamente. No existieron prácticamente diferencias en la SG en la población CPS  $<1$  con un HR 1,21 (IC 95% 0,76, 1,94;  $p=0,789$ ).

Hubo algunas características de la población que no estuvieron bien balanceadas en los grupos CPS  $\geq 1$  y CPS  $\geq 20$ , pero análisis adicionales mostraron que estos factores no tuvieron impacto relevante en el cálculo de la estimación de los HR de los tratamientos.

La monoterapia con pembrolizumab, aunque fue no inferior al régimen EXTREME, mostró un peor efecto durante los primeros 8 meses desde la aleatorización (con mayor riesgo de muerte dentro de los 6 meses posteriores a la aleatorización en sujetos tratados con pembrolizumab en monoterapia respecto al tratamiento estándar) y un pequeño beneficio en SG después, lo que ya se ha observado en los agentes PDL1 y anti-PDL1 frente a la quimioterapia, cuyo inicio de acción puede ser más rápido; esto sería relevante en pacientes con mala evolución a corto plazo. El cruce de las curvas Kaplan-Meier de supervivencia en pacientes que expresan PD-L1 (más pronunciado en CPS  $\geq 1$ ) muestra una SG mejor con el tratamiento estándar durante los primeros 7-8 meses, sólo en pacientes que continúan vivos a los 7-8 meses de iniciado el tratamiento, las tasas de SG favorecen a pembrolizumab en monoterapia a los 12 y 18 meses. La SLP no fue mejor y la TRO fue menor en los pacientes tratados con pembrolizumab (en población total 17% vs. 36%), aunque los pacientes que respondieron mostraron respuestas más duraderas en el brazo de pembrolizumab (mediana DR 21 vs. 4,5 meses) como ya se conoce que ocurre con la inmunoterapia. En la población de CPS  $>1$  a  $<20$ , casi el doble de pacientes en el brazo de pembrolizumab en monoterapia respecto a la quimioterapia estándar, fallecieron por progresión de la enfermedad en los primeros 6 meses de tratamiento.

En la población con expresión de PD-L1 CPS  $\geq 1$  a  $< 20$  del estudio KEYNOTE-048, con un análisis exploratorio, los resultados de las ramas con pembrolizumab frente al control no pueden considerarse distintos a los del resto de la población global con PD-L1 CPS  $\geq 1$ . Las posibles diferencias observables son compatibles con el azar (19).

Los análisis de sensibilidad para SG por el método de tiempo de supervivencia medio restringido señalan que el beneficio de pembrolizumab sobre el tratamiento estándar aumenta con el tiempo y éste es mayor a 24 meses de seguimiento y fundamentalmente en el grupo de CPS  $\geq 20$ . La obtención de respuestas duraderas o prolongadas en un grupo reducido de pacientes, en los que que se consigue un control tumoral de larga duración, es una característica importante de la inmunoterapia.

Se han proporcionado análisis exploratorios de las poblaciones complementarias de PD-L1 CPS  $<1$ , CPS  $\geq 1$  a  $< 20$  y CPS  $< 20$ , que no muestran beneficio del uso de pembrolizumab sobre el tratamiento estándar en estos subgrupos, y con resultados negativos para la monoterapia con pembrolizumab en población con CPS  $<1$ , por lo que los pacientes con CPS  $< 1$  no son candidatos a recibir tratamiento con pembrolizumab en monoterapia.

La no inferioridad (y falta de superioridad) en la población ITT junto con el cruzamiento de las curvas de SG (en el mes 8) no se considera que respalde el beneficio clínico de pembrolizumab en monoterapia como primera línea en cáncer de cabeza y cuello. Esto se

corroborar con los datos negativos de SLP y TRO. Por ello, el CHMP de la EMA no autorizó una indicación en la población general.

Los datos de la población mayor de 75 años son muy limitados.

Como se ha destacado anteriormente, el estudio KEYNOTE-048 no tuvo poder estadístico para comparar los dos brazos que contienen pembrolizumab. Sin embargo, se solicitó al titular de la autorización de comercialización que proporcionase una comparación descriptiva de pembrolizumab en monoterapia frente a pembrolizumab más quimioterapia. La SG de pembrolizumab en monoterapia y pembrolizumab + quimioterapia parece en general bastante similar. Sin embargo, mientras que la curva Kaplan Maier de SG del brazo pembrolizumab en monoterapia se encuentra ligeramente por debajo del pembrolizumab + quimioterapia en la población ITT, las curvas aparecen más cerca en  $CPS \geq 1$  hasta superponerse por completo en el subgrupo  $CPS \geq 20$ . En las 3 poblaciones (ITT,  $CPS \geq 1$ ,  $CPS \geq 20$ ), SLP y TRO estaban claramente a favor de pembrolizumab + quimioterapia. Por el contrario, la mediana de duración de la respuesta y el número de respuestas duraderas (por ejemplo  $\geq 6$  meses) fueron mayores en el grupo de monoterapia con pembrolizumab. La mediana del tiempo de respuesta fue similar. En la población de  $CPS \geq 1$  a  $< 20$ , se observa un mayor riesgo de muerte prematura con pembrolizumab en monoterapia frente a quimioterapia, pero no con pembrolizumab + quimioterapia vs. quimioterapia. En el brazo pembrolizumab + quimioterapia el HR de SG mejora a 0,71 y las curvas se separan más temprano y son ligeramente más pronunciadas en las partes posteriores en comparación con las observaciones para pembrolizumab en monoterapia.

Otro escenario que se puede considerar en esta indicación son los pacientes que han recibido una primera línea de quimioterapia con platino, en los que se ha conseguido una respuesta o estabilización duradera y que serían candidatos en la actualidad a retratamiento con platino. El estudio pivotal KEYNOTE-048 de pembrolizumab en primera línea, no incluye a estos pacientes pretratados, salvo que hubiesen recibido quimioterapia basada en platino como parte de un tratamiento multimodal en el contexto localmente avanzado y siempre que éste finalizase 6 o más meses antes del inicio del estudio.

En el estudio KEYNOTE-048, la frecuencia de reacciones adversas con pembrolizumab en combinación con quimioterapia fue mayor que la de pembrolizumab en monoterapia o la quimioterapia, siendo el perfil de seguridad más favorable para pembrolizumab en monoterapia. El 95,7% de los pacientes que recibieron la combinación de pembrolizumab con quimioterapia, el 96,9% de los pacientes que recibieron quimioterapia régimen EXTREME y el 58,3% del grupo de pembrolizumab en monoterapia presentaron EA relacionados con el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia, náuseas, fatiga, estreñimiento, diarrea, neutropenia, disminución del apetito, vómitos, mucositis y trombocitopenia. Los EA relacionados con el tratamiento de grado 3-5 se informaron en el 71,7%, 69,3% y 17% de los pacientes que recibieron la combinación de pembrolizumab con quimioterapia, quimioterapia y pembrolizumab en monoterapia, respectivamente y se suspendió el tratamiento por EA en el 32,6%, 27,5% y 12% de los pacientes, respectivamente. La frecuencia de EAEI en el estudio KEYNOTE-048 fue mayor que en otros tipos de cáncer tratados con pembrolizumab, los EAEI relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 22,1%, 23,3% y 16,7%, de los pacientes del brazo de pembrolizumab con quimioterapia, pembrolizumab en monoterapia y quimioterapia estándar, respectivamente, y los EAEI graves relacionados con el tratamiento se informaron en el 3,6%, 4,7% y 3,8% de los pacientes, respectivamente. Los EAEI más frecuentes relacionados con el tratamiento con pembrolizumab fueron principalmente inmunorrelacionados (hipotiroidismo, neumonitis, hipertiroidismo y colitis), la mayoría se resolvió después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con

pembrolizumab; y con quimioterapia fueron reacciones asociadas a la perfusión y reacciones cutáneas.

La interpretación de los datos de seguridad en el grupo de edad  $\geq 75$  años está limitada por el bajo número de pacientes incluidos en el estudio (15 en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y 16 en el brazo de pembrolizumab en monoterapia).

Durante el ensayo clínico KEYNOTE-048, las muertes relacionadas con el tratamiento hasta 90 días de la última dosis a fecha de corte de datos de 25-Febrero-2019 se notificaron en el 4% en el grupo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia, un 1% en el brazo de pembrolizumab en monoterapia y un 2,8% en el grupo de quimioterapia. En pacientes tratados con pembrolizumab se observó una tendencia hacia un mayor riesgo de muerte en comparación con el tratamiento estándar en los primeros meses de tratamiento. Como era de esperar, el perfil de seguridad de la monoterapia con pembrolizumab fue más favorable que el del régimen EXTREME.

En ensayos con inhibidores de PD-L1, se ha sugerido que una mayor expresión de PD-L1 en el tumor se correlaciona con una mayor actividad antitumoral (32), incluso los pacientes sin expresión de PD-L1 pueden lograr una respuesta clínica. La expresión de PD-L1 parece estar correlacionada con la respuesta y la supervivencia a las terapias anti-PD1/L-1 en CCECC r/m. A la hora de abordar en la práctica clínica el tratamiento de pacientes con CCECC r/m, se debe tener en cuenta la combinación de estrategias (quimioterapia con terapias anti-PD-1 o anti-PD-L1 con radioterapia o radioquimioterapia, vacunación). Por ello, antes de iniciar el tratamiento, se debe valorar el balance beneficio/riesgo de las opciones disponibles (pembrolizumab en monoterapia o pembrolizumab en combinación con quimioterapia y quimioterapia esquema EXTREME) en pacientes con CCECC r/m cuyos tumores expresen PD-L1. Además, se debe tener en cuenta que hay un grupo de pacientes que no se beneficia del tratamiento con pembrolizumab y que se ha descrito un patrón de hiperprogresión tumoral en pacientes con CCC en tratamiento con anti-PD-1 y PD-L1, especialmente en los casos con alta carga ganglionar cervical (33).

Aunque el estado del VPH en el cáncer orofaríngeo predice una mejor supervivencia, actualmente se desconoce el papel del VPH como biomarcador predictivo para la selección de pacientes (34).

## CONCLUSIÓN

En el tratamiento de primera línea del CCECC r/m irreseccable, la inmunoterapia con pembrolizumab en combinación con quimioterapia con platino y 5-FU, ha mostrado una mejora estadísticamente significativa en SG en comparación con el tratamiento estándar (esquema de quimioterapia EXTREME) en un estudio de fase III, abierto y controlado, en la población total del estudio por ITT (mediana SG 13,0 vs. 10,7 meses; HR 0,72; IC 95%: 0,60-0,87,  $p=0,00025$ ), en pacientes con expresión de PD-L1 con una proporción del marcador tumoral  $CPS \geq 1$  (mediana de SG de 13,6 vs. 10,4 meses, HR 0,65; IC 95%: 0,53-0,80;  $p=0,00002$ ), y en pacientes con  $CPS \geq 20$  (mediana de SG de 14,7 vs. 11 meses, HR 0,60; IC 95%: 0,45-0,82,  $p=0,00044$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLP en ninguna de las poblaciones del estudio, las TRO fueron similares (en torno al 36%), si bien la mediana de duración de la respuesta fue superior en el brazo de pembrolizumab en combinación con quimioterapia. Los resultados en las variables de eficacia en la población con expresión de PD-L1  $CPS < 1$  fueron desfavorables.

La combinación de pembrolizumab con quimioterapia con platino y 5-FU, se acompaña de un peor perfil de seguridad respecto a la quimioterapia estándar, en la frecuencia de EA graves relacionados con el tratamiento (37% vs. 25,4%), EAEI relacionados con el tratamiento (22,1% vs. 16,7%) y suspensiones del tratamiento por EA (30,8% vs. 27,2%). Los EA más frecuentes fueron anemia, náuseas, estreñimiento, fatiga, neutropenia, vómitos y mucositis. En el brazo de

pembrolizumab en combinación con quimioterapia se han informado frecuencias más altas de hipotiroidismo, pirexia y toxicidad renal. El patrón de toxicidad de la combinación de pembrolizumab con platino y 5-FU es coherente con el perfil de seguridad conocido para la monoterapia con pembrolizumab y los agentes citotóxicos utilizados.

En el ensayo de fase III, la monoterapia con pembrolizumab en la población ITT mostró no inferioridad en SG en comparación con el tratamiento de quimioterapia estándar (HR 0,83; IC 95%: 0,70-0,99), y superioridad en la población de CPS  $\geq 1$  (mediana de SG de 12,3 vs. 10,3 meses, HR 0,74; IC 95%: 0,61-0,90) y en la población de CPS  $\geq 20$  (mediana de SG de 14,8 vs. 10,7 meses, HR 0,58; IC 95%: 0,44-0,78). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en SLP en ninguna de las poblaciones del estudio y las TRO fueron mejores para la quimioterapia estándar que para pembrolizumab. La mediana de la duración de la respuesta fue superior en el brazo de pembrolizumab en monoterapia en comparación con el tratamiento estándar (22,6 vs. 4,5 meses en la población ITT, 23,4 vs. 4,5 meses en la población con CPS  $\geq 1$  y 22,6 vs. 4,2 meses en la población con CPS  $\geq 20$ ), y hubo una mayor proporción de pacientes con respuesta  $\geq 6$  meses, en la población ITT: 77,8% vs. 38,8%. Los resultados en las variables de eficacia en la población con expresión de PD-L1 con una proporción del marcador tumoral CPS  $< 1$  fueron desfavorables. El perfil de seguridad de pembrolizumab en monoterapia fue consistente con el ya conocido para pembrolizumab, no habiéndose notificado nuevas alertas de seguridad, siendo éste favorable respecto al de la quimioterapia utilizada como control con la excepción del hipotiroidismo. Las principales reacciones adversas de pembrolizumab son las relacionadas con el sistema inmunitario y se caracteriza por síntomas generales, gastrointestinales, respiratorios y trastornos de la piel.

En pacientes con estado funcional ECOG 0-1 sin tratamiento previo para el CCECC no nasofaríngeo (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe) recurrente o metastásico, que tengan expresión de PD-L1 con una proporción del marcador tumoral CPS  $\geq 1$ , pembrolizumab en monoterapia es una opción preferente a pembrolizumab con quimioterapia basada en platinos y 5-FU y a la quimioterapia estándar (régimen EXTREME), excepto en el caso de pacientes que se presenten con síntomas y/o enfermedad de rápida evolución o alta carga tumoral que haga prever un desenlace fatal en 6 meses. En estos últimos, el régimen EXTREME y pembrolizumab combinado con quimioterapia de platino y 5-FU serían opciones preferentes a la monoterapia con pembrolizumab, con mejores resultados de eficacia para la combinación de pembrolizumab con quimioterapia, aunque con una mayor toxicidad que la quimioterapia estándar en términos de efectos inmunorrelacionados.

La preferencia de la monoterapia en pacientes sin mal pronóstico a corto plazo se debe al beneficio en SG a medio-largo plazo con respecto a la opción sin pembrolizumab y a la mejor seguridad frente a ambas opciones con quimioterapia. En los pacientes con mal pronóstico, el tratamiento con pembrolizumab en monoterapia no sería adecuado. En pacientes con PD-L1 CPS entre 1 y 20 y buen pronóstico, pembrolizumab en monoterapia también sería una opción a la quimioterapia, con mejor perfil de seguridad, si bien en este subgrupo no se espera un beneficio relevante en SG sobre la quimioterapia; la expresión de PDL1 parece estar correlacionada con la respuesta, por lo que se espera que a mayor expresión de PDL1 el beneficio sea mayor.

El uso de pembrolizumab solo o con quimioterapia, dirigido a pacientes no pretratados, no incluye a pacientes que hayan recibido un primer tratamiento con platino y sean candidatos a retratamiento, salvo que hubiesen recibido esta quimioterapia basada en platino como parte de un tratamiento multimodal en el contexto localmente avanzado.

En pacientes con CPS  $< 1$ , no estaría indicado pembrolizumab al no obtenerse beneficio en esta población.

Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento con pembrolizumab de acuerdo con la expresión tumoral de PD-L1 confirmada mediante una prueba validada.

Se desconoce el efecto de pembrolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas, en aquellos con estado funcional ECOG  $>2$  y  $\geq 75$  años debido a la limitada población de este rango de edad incluida en el ensayo.

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

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de KEYTRUDA® (pembrolizumab) en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5 fluorouracilo (5 FU), para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello metastásico o recurrente irreseccable en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS  $\geq 1$ ", limitando su utilización:*

- en monoterapia a aquellos pacientes no candidatos a la quimioterapia estándar (régimen EXTREME).
- en combinación con quimioterapia basada en platinos y 5-FU sólo en el caso de pacientes que presenten síntomas y/o enfermedad de rápida evolución o alta carga tumoral que haga prever un desenlace fatal en 6 meses.

## REFERENCIAS

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon 2005. Ear Nose Throat J. 2006 Feb;85(2):74.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2016. Cancer J Clin 2016; 7-30.
3. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, et al. Head and neck cancer. Lancet 2008;371:1695-709.
4. Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui B, Escobar Y, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). Clin Transl Oncol. 2018;20(1):75-83. doi:10.1007/s12094-017-1776-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785598/>
5. Sociedad Española de Oncología Médica. Tumores de cabeza y cuello. Disponible en: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/orl?start=1#content> (Acceso diciembre 2019).
6. Mesía R, Pastor M, Grau J.J, Del Barc E. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) Clin Transl Oncol (2013) 15:1018-1024.
7. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013; 49(6):1374-403.
8. Red Española de Registros de Cancer [Internet] [In Spanish]. Disponible en: <http://redecan.org/es/index.cfm>
9. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNES-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Annals Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v184-v186.
10. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D. Prognoses and improvement for head and neck cancers

- diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015 Sep 6. pii: S0959-8049(15)00749-2.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Versión 1. 2020. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
  12. Zhang X, Yang H, Lee JJ, Kim E, Lippman SM et al. MicroRNA-related genetic variations as predictors for risk of second primary tumor and/or recurrence in patients with early-stage head and neck cancer. *Carcinogenesis*. 2010; 31(12):2118-23.
  13. Sacco AG, Cohen EE. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 33(29):3305-13.
  14. Kish JA, Weaver A, Jacobs J, Cummings G, Al-Sarraf M. Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer*. 1984;53(9):1819-24.
  15. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, Forastiere AA, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3562-7.
  16. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweck A, Rottey S et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-27.
  17. Informe NICE 2017. Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta473/resources/cetuximab-for-treating-recurrent-or-metastatic-squamous-cell-cancer-of-the-head-and-neck-pdf-82604964343237>.
  18. Hitt R, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol*. 2012; 23(4):1016-22.
  19. European Public Assessment Report (EPAR) de Keytruda® (pembrolizumab). Variación II/65. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
  20. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf). (Último acceso: enero 2020).
  21. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, Gilberto de Castro Jr G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 1915-28. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32591-7) (Acceso febrero 2020).
  22. Supplement to: Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; published online Oct 31.
  23. Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006;24:2644-52.
  24. Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10:257-63.
  25. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-51.
  26. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 1994;5:521-6.
  27. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, Schulten J, Chomette P et al. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Front Oncol*. 2017; 7:72. DOI: 10.3389/fonc.2017.00072.
  28. Clark JI, Hofmeister C, Choudhury A, et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92:2334-40.
  29. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2071-6.
  30. TPExtreme GORTEC Trial May Provide Further Insight Into the Optimal Chemotherapy Backbone to Combine With Cetuximab in First-Line R/M HNSCC
  31. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. KEYNOTE-048: Phase 3 study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent / metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). Oral Present Abstr # LBA8-PR ESMO 2018.
  32. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2018;(18);pii:S0140-6736(18)31999-8.
  33. Saâda-Bouzið E, Defaucheux C, Karabajakian A, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28:1605-11.
  34. Wang D, Gilbert J, Kim YJ. Immunotherapy: who is eligible? *Otolaryngol Clin North Am* 2017;50:867-74.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Comunidad Autónoma de Andalucía**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, el Foro Español de Pacientes y la Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.