

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

IPT, 52/2019. V1

Fecha de publicación: 25 de octubre de 2019¹

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. 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 (4, 6).

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 (7, 8). Si se diagnostica en estadios iniciales, existe una alta probabilidad de cura, pero habitualmente, dos tercios de los pacientes son diagnosticados en estadios localmente avanzados (3). La presencia de metástasis al inicio es poco frecuente y no supera el 10%.

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 (9), y constituye un factor pronóstico. El cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) relacionado con el tabaco ha disminuido, mientras que la enfermedad VPH positiva ha aumentado (7).

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.

El tratamiento del CCECC depende, entre otras cosas, de la localización del tumor primario y de la extensión (7). 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, combinado 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 (4). El paciente generalmente queda afectado funcional (deglución y fonación principalmente), estética (oquedad, afectación de la piel, etc.) y emocionalmente, lo que requiere de un abordaje multidisciplinar.

Alrededor del 10-20% de los pacientes en estadios iniciales de la enfermedad y el 50% en enfermedad localmente avanzada presentan recaídas a nivel locoregional o a distancia (3, 10). 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 1 año (9). Los esquemas basados en platino (carboplatino o cisplatino) son la primera opción de tratamiento en la mayoría de los casos (11).

Sin embargo, en aquellos pacientes que progresan durante o tras el tratamiento con platino, las opciones son más limitadas y no existe actualmente un estándar de tratamiento definido. Entre los agentes más utilizados se encuentran cetuximab, metotrexato o taxanos (paclitaxel o docetaxel) administrados en monoterapia. Nivolumab sería una opción de tratamiento a considerar en pacientes que han progresado durante el tratamiento con platino o durante los 6 meses posteriores, si bien se debe considerar que se ha observado un mayor número de muertes durante los 3 primeros meses con nivolumab y como ya se ha observado en otros tumores, el beneficio de nivolumab podría ser menor en los pacientes con una baja o nula expresión de PD-L1 (<1%) (12).

Estos pacientes 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. Por todo ello existe una necesidad de nuevos tratamientos eficaces en el control de la enfermedad pero que sean bien tolerados por el paciente y que no deterioren su calidad de vida.

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab, en monoterapia está autorizado para el 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, por sus siglas en inglés) $\geq 50\%$ y que progresen durante o después de quimioterapia basada en platino (13). Esta indicación es el objeto de este informe.

Pembrolizumab también está autorizado en el tratamiento del melanoma, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), linfoma de Hodgkin clásico (LHc) y carcinoma urotelial.

La dosis recomendada de pembrolizumab en monoterapia es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos (13).

El tratamiento se debe continuar mientras se observe beneficio clínico, hasta progresión de la enfermedad, o toxicidad inaceptable

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 4 de junio de 2019.

durante un máximo de 24 meses. Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme ésta y se puede plantear discontinuación en respuesta completa si ha recibido 24 semanas de tratamiento y al menos dos tratamientos posteriores a la confirmación de la respuesta completa. Puede ser necesario retrasar o suspender la administración de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con pembrolizumab en pacientes que han experimentado previamente miocarditis relacionada con el sistema inmunitario.

Farmacología (13)

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 se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T 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 (14)

La eficacia de pembrolizumab en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con CCECC r/m en los que la enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino procede principalmente del ensayo clínico pivotal KEYNOTE-040 de fase 3 y de dos estudios de soporte de un único brazo, KEYNOTE-012 de fase 1b y KEYNOTE-055 de fase 2 (14).

La seguridad y la eficacia de pembrolizumab se investigaron en el ensayo KEYNOTE-040 (KN040), un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado, para el tratamiento del CCECC r/m en pacientes en los que la enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia basada en platino administrada para el CCECC r/m y en pacientes que recaen después de la quimioterapia basada en platino administrada como tratamiento de inducción, concurrente o adyuvante y no candidatos a recibir tratamiento local con intención curativa.

Un total de 495 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir tratamiento con pembrolizumab 200 mg administrado cada tres semanas mediante perfusión intravenosa de 30 minutos (n=247) o bien (n=248) alguna de las siguientes opciones consideradas como tratamiento estándar:

- Metotrexato 40 mg/m² IV semanalmente (dosis máxima de 60 mg/m² en ausencia de toxicidad), días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 3 semanas (n=64).
- Docetaxel 75 mg/m² IV una vez cada 3 semanas, día 1 de cada ciclo de 3 semanas (n=99).
- Cetuximab 400 mg/m² IV dosis de carga, seguido de 250 mg/m² semanalmente. Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 3 semanas (n=71).

El investigador debía indicar la opción elegida para cada paciente (cetuximab, metotrexato o docetaxel) previo a la aleatorización.

El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad documentada o toxicidad inaceptable, si bien, podía continuar después de la progresión si el paciente estaba clínicamente estable y el investigador consideraba que tenía beneficio clínico.

Se podía considerar la interrupción del tratamiento con pembrolizumab 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.

Se incluyeron en el estudio pacientes adultos con CCECC (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe) recurrente o metastásico, no susceptible a terapia local con intención curativa y cuyo tumor hubiera presentado progresión o recurrencia durante o después de un régimen de tratamiento basado en platino en primera o segunda línea para la enfermedad recurrente o metastásica. 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. Además, 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 proporcionar muestra de tejido para el análisis de biomarcadores PD-L1.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas o meningitis carcinomatosa, estado funcional ECOG ≥ 2 , los pacientes con enfermedad autoinmune activa que precisara tratamiento sistémico en los 2 años previos o aquellos que hubieran sido previamente tratados con 3 o más tratamientos sistémicos para el CCECC r/m y si habían recibido previamente docetaxel, metotrexato o cetuximab (tratamiento estándar del brazo control), no podían recibir el mismo tratamiento si eran aleatorizados al brazo control. También se excluyeron del estudio pacientes con enfermedad progresiva dentro de los 3 meses posteriores a la finalización del tratamiento con intención curativa para CCECC recurrente o localmente avanzado que no hubieran recibido tratamiento en el contexto metastásico/recurrente y pacientes con infección por VIH, hepatitis B, hepatitis C, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis previa que precisa tratamiento con corticosteroides sistémicos, antecedentes de hipersensibilidad grave a otros anticuerpos monoclonales, pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento inmunosupresor y pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves relacionadas con el sistema inmunitario. Se excluyeron también los pacientes con otras neoplasias malignas (a excepción de carcinoma de células basales de la piel, carcinoma de células escamosas de la piel y/o cáncer de cérvix y/o de mama), mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. Los pacientes no podían haber recibido tratamiento previo con anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2.

Los pacientes con anomalías renales o hepáticas basales clínicamente significativas (valores de creatinina $> 1,5$ veces el límite superior normal [LSN] o bilirrubina $> 1,5 \times$ LSN, ALT, AST $> 2,5 \times$ LSN en ausencia de metástasis hepáticas) fueron excluidos de los ensayos clínicos, por lo que la información en pacientes con insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática de moderada a grave es limitada.

Se realizó la evaluación del estado tumoral a las 9 semanas, luego cada 6 semanas hasta la semana 52, seguido por la evaluación cada 9 semanas hasta los 24 meses.

Los pacientes se estratificaron por expresión de PD-L1 (con una proporción de marcador tumoral TPS $\geq 50\%$ vs. TPS $< 50\%$ o no conocido), estado de VPH solo para el cáncer de orofaringe (positivo o negativo) y estado funcional ECOG (0 o 1).

La variable primaria del estudio fue la supervivencia global (SG) en la población con intención de tratar (ITT) de la población global del estudio independientemente de la expresión PD-L1. Entre las variables secundarias se evaluó: SG en pacientes con expresión tumoral positiva para PD-L1 (puntuación positiva combinada CPS ≥ 1); tasa de respuesta objetiva (TRO) y supervivencia libre de progresión (SLP) evaluadas por un comité de revisión radiológica independiente ciego (CRIC) en los pacientes con CPS ≥ 1 ; TRO y SLP evaluadas por CRIC en la población ITT, duración de la

respuesta (DR) y tiempo hasta la progresión (TP) evaluadas por criterios RECIST 1.1 por CRIC y SLP evaluada por criterios RECIST 1.1 modificados por CRIC. Como variables exploratorias se incluyeron, entre otras, la SG, SLP y TRO según criterios RECIST 1.1 por CRIC en pacientes con expresión de PD-L1 fuertemente positiva definida por la puntuación de proporción tumoral TPS $\geq 50\%$, la SLP en la siguiente línea de tratamiento (SLP2) por evaluación del investigador y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

También se llevaron a cabo análisis exploratorios *post hoc* de eficacia por la expresión de PD-L1 (CPS $<1\%$ y TPS $< 50\%$) y atendiendo al estatus VPH-16 (positivo vs. negativo), sin embargo KEYNOTE-040 no fue diseñado para tener un poder adecuado para evaluar estos subgrupos.

No se permitió el cruce de pacientes del brazo de tratamiento estándar al brazo de pembrolizumab, pero 11 pacientes del brazo con pembrolizumab y 31 del brazo con tratamiento estándar recibieron inhibidores del punto de control inmunitario a la progresión.

Se muestran a continuación los resultados del estudio KEYNOTE-040 en pacientes por ITT (población global del estudio).

Respecto a las características basales y demográficas de los pacientes que expresaban PD-L1 con una TPS $\geq 50\%$ (26,1%), la mediana de edad fue de 62 años (31-83), un 40,3% ≥ 65 años y 8,5% ≥ 75 años, mayoritariamente hombres (80,6%), de raza blanca (77,5%) y europeos (63,3%). El 31,0% de los pacientes nunca habían fumado, el 60,5% eran ex-fumadores y un 8,5% fumadores. El 76,7% presentaban un estado funcional ECOG de 1, y un 23,3% ECOG 0. El 67,4% 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 19,4% dieron positivo para el VPH-16.

En el momento del análisis inicial (fecha de corte 15-Mayo-2017), 99 (20,6%) pacientes de la población tratada continuaban en tratamiento. De los 381 (79,4%) pacientes que suspendieron el tratamiento, 23 (4,8%) retiraron el consentimiento.

Los datos de eficacia de la población por ITT independientemente de la expresión de PD-L1 a fecha de corte de datos 15-Mayo-2017 (bloqueo de la base de datos (DBL) 04-Jun-2017) y con 377 acontecimientos (72,5% brazo de pembrolizumab y 79,8% control), tras una mediana de seguimiento de la SG de 7,8 meses (rango 0,1-28,6), se muestran en la tabla 1.

En el análisis inicial de la SG a fecha de corte de datos 15-Mayo-2017 (388 eventos) y bloqueo de la base de datos 04-Jun-2017, con información disponible de 377 eventos, el resultado no fue estadísticamente significativo, ya que omitió la hipótesis estadística inicial preespecificada de un límite de valor $p=0,0175$ para 377 muertes y se obtuvo un valor de $p=0,0316$ (HR 0,82). Se realizó un análisis de sensibilidad para la SG con 340 eventos (número final planificado de eventos de SG), y mostró un beneficio aún menor de pembrolizumab sobre el tratamiento estándar (HR 0,86, IC95%: 0,69-1,06, $p=0,081$). No se observó un beneficio en la SLP para pembrolizumab en comparación con el tratamiento estándar.

Tabla 1: Resultados de las variables de eficacia del estudio KEYNOTE040 en la población de pacientes por ITT.

Supervivencia Global (ITT)	Pembrolizumab 200 mg c3s N=247	Tratamiento estándar * N=248			
Número (%) de pacientes con acontecimiento (muerte)	179 (72,5%)	198 (79,8%)			
Mediana en meses (IC del 95%)	8,4 (6,5-9,4)	7,1 (5,9-8,1)			
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) [†] (IC 95%)	0,82 (0,67-1,01)				
Valor de p^{\ddagger}	0,03160				
Tasa SG 6 meses	59,0 (52,6-64,8)	56,3 (49,8-62,3)			
Tasa SG 12 meses	37,1 (31,0-43,1)	28,0(22,4-33,8)			
Supervivencia Global (ITT) por tratamiento	Pembrolizumab N=247	MTX N=65	CET N=73	DOC N=110	
Número (%) de pacientes con acontecimiento	181 (73,3)	54 (83,1)	62 (84,9)	91 (82,7)	
Mediana en meses (IC del 95%)	8,4	6,0	7,1	7,7	
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) [†] (IC 95%)		0,81 (0,59-1,11)	0,77 (0,57-1,03)	0,81 (0,62-1,05)	
Valor de p^{\ddagger}		0,09414	0,03754	0,05776	
Tasa SG 12 meses	37,0%	27,7%	22,2%	28,7%	
Supervivencia libre de progresión por CRIC RECIST 1.1 (ITT)	Pembrolizumab 200 mg c3s N=247	Tratamiento estándar * N=248			
Número (%) de pacientes con acontecimiento	218 (88,3)	224 (90,3)			
Cociente de riesgo (Hazard ratio) [†] (IC 95%)	0,96 (0,79-1,16)				
Valor de p^{\ddagger}	0,32504				
Mediana en meses (IC del 95%)	2,1 (2,1-2,3)	2,3 (2,1-2,8)			
Tasa (%) a los 6 meses (IC del 95%)	25,6 (20,3-31,2)	20,0 (15,1-25,3)			
Tasa (%) a los 12 meses	12,5%	8,1%			
Tasa de respuesta global [§] por CRIC RECIST 1.1 (ITT)	Pembrolizumab 200 mg c3s N=247	Tratamiento estándar * N=248			
n	36	25			
% de TRG (IC del 95%)	14,6 (10,4-19,6)	10,1 (6,6-14,5)			
Valor de p^{\ddagger}	0,0610				
Diferencia en % vs. control (IC del 95%)	4,6 (-1,2-10,6)				
Respuestas completas	4 (1,6%)	1 (0,4%)			
Respuestas parciales	32 (13%)	24 (9,7%)			
Enfermedad estable	56 (22,7%)	65 (26,2%)			
Progresión enfermedad	108 (43,7%)	97 (39,1%)			
Tasa de respuesta global [§] por CRIC RECIST 1.1 (ITT)	Pembrolizumab 200 mg c3s N=247	MTX N=65	CET N=73	DOC N=110	
n	36	4	8	13	
(% de TRG)	(14,6%)	(6,2%)	(11,0%)	(11,8%)	
Valor de p^{\ddagger}		0,0398	0,1631	0,2021	
Duración de la respuesta [¶] por CRIC mediana (rango)	Pembrolizumab 200 mg c3s N=247	Tratamiento estándar * N=248			
Número de pacientes con respuesta confirmadas	26 (10,5%)	18 (7,3%)			
Mediana en meses (rango)	18,4 (2,7-18,4)	5,0 (1,4+ - 18,8)			
Número (%) [¶] de pacientes con duración ≥ 6 meses	16 (71,5%)	6 (47,1%)			
Mediana de tiempo hasta la respuesta	4,5 (1,9-13,8)	2,2 (1,6-9,3)			

* Metotrexato (MTX), docetaxel (DOC) o cetuximab (CET)

[†] 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

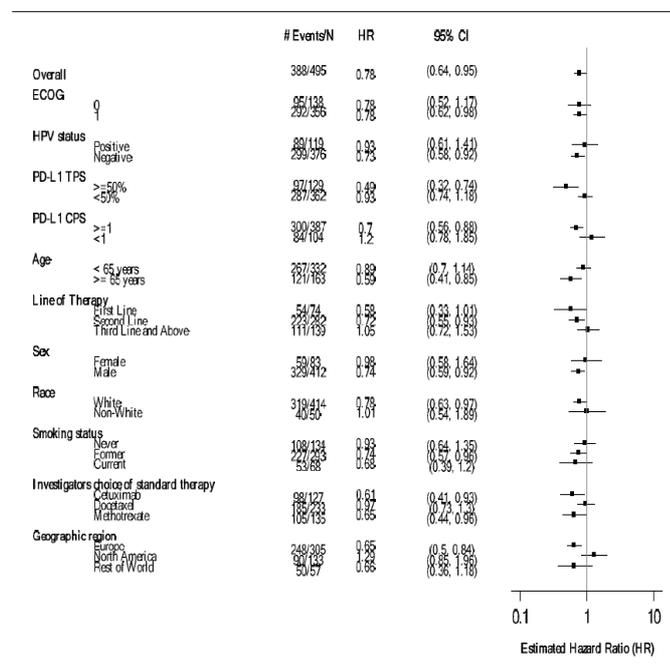
Basado en los pacientes con una mejor respuesta global como respuesta completa o parcial confirmada

P Basado en la estimación de Kaplan-Meier

La expresión del biomarcador PD-L1 puede ser medido como CPS (*combined positive score*) o TPS (*tumor proportion score*). 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 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 (15). Por esta razón se desarrolló el CPS como un nuevo sistema de puntuación. 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. Previo al análisis de los datos, se llevó a cabo una enmienda en el protocolo del estudio KEYNOTE-040 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 como un objetivo exploratorio pre-definido (15).

En la figura 1 se recogen los resultados del análisis de subgrupos de SG para la población global del estudio (ITT):

Figura 1: Forest Plot por subgrupos de la SG en la población por ITT



Según el análisis de subgrupos, los resultados fueron consistentes con la población global, si bien frente a docetaxel no parece que se observe beneficio.

En cuanto al estatus de la infección por VPH, pembrolizumab parece mostrar menor eficacia en los pacientes con VPH positivo, la mediana de la SG en estos pacientes fue de 8,7 meses con pembrolizumab y 8,1 meses con el tratamiento estándar [HR=0,93; (IC95%: 0,61-1,41), p=0,36234] y en VPH-negativos se obtuvo una mediana de 8,3 vs. 6,6 meses con pembrolizumab y control respectivamente [HR 0,73 (IC95% 0,58-0,92), p= 0,00390]. Aunque estos resultados deben interpretarse con la debida cautela, inherente al análisis de subgrupos.

Entre los 495 pacientes en el ensayo KEYNOTE-040, 129 (26%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con una TPS \geq 50% de acuerdo al Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 22C3 pharmDxTM. Las características basales de estos 129 pacientes fueron: mediana de edad de 62 años (40,3% de 65 años o más y 8,5% \geq 75 años); 80,6% varones; 77,5% de raza blanca, 10,9% de raza asiática y 1,6% de raza negra; 63,6% de europeos, 23,3% y 76,7% con un estado funcional ECOG de 0 o 1, respectivamente; y 19,4% con tumores VPH positivo. El 31% de los pacientes nunca habían fumado, el 60,5% eran ex-fumadores y un 8,5% fumadores. El 67% de los pacientes tenía enfermedad M1 y la mayoría tenía enfermedad en estadio IV (estadio IV 31,8%, estadio IV-A 14%, estadio IV-B 3,9% y estadio IV-C 44,2%). El 15,5% presentaba progresión de la enfermedad tras la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante basada en platino y el 84% había recibido 1-2 tratamientos sistémicos previos para la enfermedad metastásica. Los tratamientos previos del tratamiento estándar identificados antes de la aleatorización en los brazos experimental y control fueron cetuximab (25% vs. 36,9%), docetaxel (50,0% vs. 30,8%) y metotrexato (25% vs. 32,3%), respectivamente. La mayoría había recibido radioterapia (86,8%) y cirugía (63,6%) previas. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio y las evaluaciones de tumores en general estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento estándar y pembrolizumab.

En la tabla 2 se presentan los resultados del análisis exploratorio pre-especificado del estudio KEYNOTE-040 que muestra la asociación entre la SG y el nivel de expresión de PD-L1.

Tabla 2. Resultados de supervivencia global y el nivel de expresión de PD-L1

DBC: 15MAY2017	TPS \geq 50%		TPS < 50%	
	Pembrolizumab 200 mg c3s	Tratamiento estándar*	Pembrolizumab	Tratamiento estándar*
Nº pacientes	64	65	182	180
Nº eventos (%)	41 (64,1)	56 (86,2)	139 (76,4)	148 (82,2)
Mediana SG (IC95%) meses	11,6 (8,3-19,5)	6,6 (4,8-9,2)	6,5 (5,6-8,8)	7,1 (5,7-8,1)
HR† (IC95%)	0,53 (0,35-0,81)		0,93 (0,73-1,17)	
Valor p‡	0,00136		0,26752	
Tasa SG a los 6 meses (IC95%)	73,4 (60,8-82,6)	55,6 (42,5-66,8)	53,3 (45,8-60,2)	56,4 (48,8-63,3)
Tasa SG a los 12 meses (IC95%)	46,6 (34,0-58,2)	25,4 (15,5-36,6)	33,3 (26,6-40,2)	27,4 (21,1-34,0)
	CPS \geq 1		CPS < 1	
Nº pacientes	196	191	50	54
Nº eventos (%)	138 (70,4)	162 (84,4)	42 (84,0)	42 (77,8)
Mediana SG (IC95%) meses	8,7 (6,9-11,4)	7,1 (5,7-8,3)	6,3 (3,9-8,9)	7,0 (5,1-9,0)
HR† (IC95%)	0,74 (0,58-0,93)		1,28 (0,80-2,07)	
Valor p‡	0,00493		0,84762	
Tasa SG 6 meses (IC95%)	60,2 (53,0-66,7)	55,9 (48,5-62,6)	52,0 (37,4-64,7)	57,4 (43,2-69,3)
Tasa SG 12 meses (IC95%)	40,1 (33,2-46,9)	26,1 (20,0-32,5)	24,0 (13,3-36,4)	29,6 (18,2-42,0)

Abreviaturas: SG: supervivencia global; HR: Hazard Ratio; IC: intervalo de confianza; TPS: proporción de marcador tumoral; CPS: puntuación positiva combinada.

* 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

Los resultados muestran la superioridad de pembrolizumab en la población con expresión altamente positiva de PD-L1 TPS (es decir TPS \geq 50%) frente a la terapia estándar; esta población supone aproximadamente el 25% de la población general incluida (y aproximadamente el 33% de los sujetos con CPS \geq 1). En la población con TPS \geq 50%, el beneficio de pembrolizumab frente al tratamiento estándar es claro y se observa en todos los criterios de eficacia. Las curvas de SG no se superponen, separándose claramente desde el principio, con medianas de SG de 11,6 meses y 6,6 meses respectivamente [HR=0,53 (IC95%: 0,35-0,81), p=0,001]. En el momento del análisis, el 8,6% de los pacientes seguía en tratamiento con pembrolizumab frente el 0,9% en el brazo control.

En cuanto a la SLP, en la población con expresión positiva de PD-L1 TPS \geq 50% las medianas fueron de 3,5 meses y 2,1 meses para pembrolizumab y control respectivamente (HR= 0,58, p=0,003). La TRO fue de un 26,6% y 6,6% (RC de un 5% y 2%) y en cuanto a la DR no se había alcanzado en el brazo de pembrolizumab y fue de 6,9 meses en el brazo de tratamiento estándar respectivamente.

La indicación finalmente aprobada para pembrolizumab selecciona los pacientes por su expresión PD-L1 en base a los resultados obtenidos en este subgrupo de pacientes, que estaba preespecificado en el protocolo del estudio. En la tabla 3 se resumen los resultados de las variables exploratorias de eficacia por el nivel de expresión de PD-L1 TPS \geq 50% en las células tumorales y en la figura 2 se muestra la curva de Kaplan-Meier para la SG del subgrupo PD-L1 TPS \geq 50%.

Tabla 3: Eficacia de pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas en pacientes con CCECC con TPS \geq 50% que habían sido tratados previamente con quimioterapia basada en platino en el ensayo KEYNOTE-040 (13)

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 (%) de pacientes con duración \geq 6 meses	9 (66)	2 (50)

Database Cutoff Date: 15MAY2017

* 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

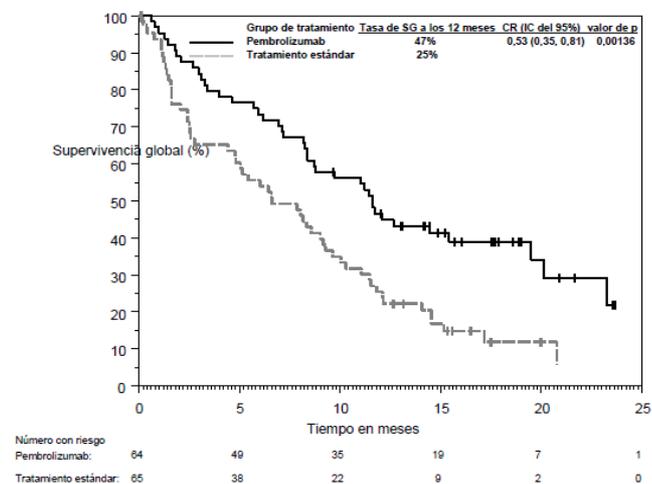
[§] Evaluada mediante RCIE usando los criterios RECIST 1.1

[¶] Basado en el método de Miettinen y Nurminen

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

P Basado en la estimación de Kaplan-Meier

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en los pacientes del ensayo KEYNOTE-040 con expresión de PD-L1 (TPS \geq 50%)



Seguridad (14)

Los datos de seguridad de pembrolizumab en el tratamiento de CCC proceden principalmente de 246 pacientes del brazo de pembrolizumab que participaron en el ensayo clínico KN040 y que recibieron al menos una dosis de tratamiento. La mediana de duración del tratamiento con pembrolizumab fue de 85 días (1-731), inferior a la de otros ensayos clínicos en los que ha sido evaluado pembrolizumab (melanoma, CPNM o LHC). La mediana de dosis recibidas fue de 5 (1-35). El 27,6% y 11,4% de los pacientes tratados con pembrolizumab recibieron tratamiento durante \geq 6 meses y \geq 12 meses respectivamente.

Se informaron efectos adversos relacionados con el tratamiento (EA) en el 63% de los pacientes del grupo de pembrolizumab y en el 83,8% del grupo control. Los EA más frecuentes relacionados con pembrolizumab fueron hipotiroidismo (13,4% vs. 0,9% en el grupo control), fatiga (12,6% vs. 18,4%), diarrea (8,1% vs. 10,3%), rash (7,7% vs. 14,5%) y astenia (7,3% vs. 12%). La incidencia de todos los EA a excepción del hipotiroidismo fue mayor en el grupo control.

Los EA grado 3-5 relacionados con el tratamiento se comunicaron en el 13,4% del brazo de pembrolizumab y en el 36,3% en el brazo control (16,9% cetuximab, 46,5% docetaxel y 42,2% metotrexato). Los EA grado 3-5 relacionados con el tratamiento con pembrolizumab respecto al grupo control fueron la diarrea (1,6% vs. 0,4%), fatiga (1,6% vs. 0,9%), disnea (0,8% vs. 0%) y neumonitis (0,8% vs. 0%). En el brazo control los EA grado 3-5 más frecuentes fueron la disminución del recuento de neutrófilos y leucocitos, la neutropenia febril, estomatitis, astenia, disminución del recuento de plaquetas e incremento de ALT.

Respecto a los efectos adversos graves relacionados con el tratamiento (EAG), se notificaron en un 8,9% en el brazo de pembrolizumab y en un 15,4% en el brazo control (5,6% cetuximab, 21,2% docetaxel y 17,2% metotrexato). En el grupo de pembrolizumab la neumonitis (1,6%), diarrea (1,6%) y colitis (0,8%) se informaron en más de un paciente.

Los EAG relacionados con el tratamiento más frecuentes en el grupo control fueron neutropenia febril (3,4%), neumonía (1,3%).

disminución del recuento de neutrófilos (1,3%), estomatitis (1,3%), diarrea (0,9%), sepsis (0,9%) y deshidratación (0,9%).

Durante el ensayo clínico, se notificaron seis muertes atribuidas por el investigador a la toxicidad del fármaco, cuatro (1,6%) en el grupo de pembrolizumab (síndrome de Stevens-Johnson, progresión de neoplasia maligna, perforación intestinal y una de causa desconocida), y dos (0,8%) en el grupo control (neumonía y progresión de neoplasia maligna). El 57,9% y el 66,1% de las muertes fueron por progresión de la enfermedad en los grupos de pembrolizumab y control respectivamente, y por EA relacionados en un 2,8% en cada uno de los brazos.

La frecuencia de AA de especial interés (AAEI) se distribuyó de la siguiente manera según la causalidad y gravedad: AAEI independientemente de la causalidad en el 21,6% de los pacientes del brazo de pembrolizumab y el 12% del grupo control; relacionados con el tratamiento en el 21,5% y 5,1% y graves relacionados con el tratamiento en el 3,7% vs. 0,4%, respectivamente. La interrupción del tratamiento por AAEI fue más frecuente en el brazo de pembrolizumab (2,4% vs. 0,4%), si bien los AAEI grado 3-5 fueron similares en ambos brazos de tratamiento (2,8% vs. 3% para pembrolizumab y control respectivamente). Los más frecuentes relacionados con el tratamiento con pembrolizumab fueron hipotiroidismo (15%), neumonitis (4,1%), reacciones asociadas a la perfusión (3,3%), reacciones cutáneas incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (2,8%) e hipertiroidismo (2%), mientras que en el brazo control fueron hipotiroidismo (3,8%), reacciones cutáneas (3,8%) y neumonitis (1,3%). La mayoría de los AAEI fueron de grado 1-2, manejables y se resolvieron con la administración de medicamentos inmunomoduladores (generalmente corticoides). Un paciente (0,4%) tuvo un AAEI grado 4 (hepatitis autoinmune) y otro paciente un AAEI fatal que se relacionó con pembrolizumab (síndrome de Stevens-Johnson grado 5). No hubo nuevos AAEI aparte de los ya conocidos para pembrolizumab en el estudio KN040.

Las interrupciones de la dosis fueron similares en los dos brazos (26,4% vs. 29,9% con pembrolizumab y control, respectivamente). Los EA relacionados con el fármaco que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron menos frecuentes con pembrolizumab (9,8% vs. 20,1%), y los más frecuentes fueron la anemia y neumonitis con pembrolizumab y estomatitis y toxicidad hematológica en el grupo control.

La frecuencia de AA graves y EAG relacionados con el tratamiento que llevaron a la suspensión del tratamiento fueron ligeramente superiores en el brazo de pembrolizumab, del 6,1% con pembrolizumab y 5,1% en el control y del 4,5% con pembrolizumab y 2,1% en el grupo control, respectivamente. El síndrome de Stevens-Johnson fue el único EA relacionado con el fármaco que llevó a la interrupción del tratamiento en más de un paciente (2 pacientes [0,8%] en el brazo de pembrolizumab).

En el estudio KN040 la proporción de EA relacionados con el fármaco fue mayor en la cohorte ≥ 65 años (77,8%) en el brazo de pembrolizumab en comparación con la cohorte < 65 años (55,8%), pero similar a la cohorte respectiva en el brazo control (77,0%) y no se proporcionaron datos sobre el perfil de seguridad en pacientes ≥ 75 años (19 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 10 en el grupo control), ni de ≥ 85 años pues sólo hubo un paciente de este margen de edad en el brazo de pembrolizumab y ninguno en el brazo control.

En el ensayo KN040, las mujeres representaron solo el 16,2% (40 pacientes) del brazo de pembrolizumab, y el perfil de seguridad fue algo peor para este subgrupo de pacientes. Los EA, EA de grado 3-5, EAG y EA que llevaron a suspender el tratamiento relacionados con el tratamiento, en hombres vs. mujeres fueron del 64,6% vs.

55%, 12,6% vs. 17,5%, 8,3% vs. 12,5% y 4,4% vs. 15% respectivamente.

Como era esperable, en el ensayo KN040, los pacientes con un ECOG de 1 tuvieron un perfil de seguridad peor que aquellos con ECOG de 0 en ambos grupos de tratamiento. Los EAG relacionados con el fármaco se produjeron en el 2,8% de los pacientes con ECOG 0 y el 11,4% de los pacientes con ECOG 1 y aquellos que llevaron a suspender el tratamiento en el 5,6% y 13,7% respectivamente.

Con respecto a la inmunogenicidad, no se recogieron datos en el estudio KN040. La evaluación de inmunogenicidad existente para pembrolizumab se basa en un conjunto de datos de 3.268 pacientes, con una incidencia de anticuerpos-antifármaco baja (1,8%) que no parece tener efecto en la eficacia y seguridad de pembrolizumab.

En términos generales, el perfil de seguridad de pembrolizumab en el tratamiento del CCC es congruente con la experiencia previa de pembrolizumab en monoterapia en otras indicaciones (melanoma avanzado, CPNM, linfoma hodgkin clásico y carcinoma urotelial). En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes con pembrolizumab fueron fatiga (21%), erupción (17%), prurito (16%) y diarrea (11%). 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.

No existen datos de seguridad en población pediátrica, ni en pacientes con insuficiencia renal grave o hepática moderada a grave, embarazadas o en periodo de lactancia. La información de seguridad en > 75 años es muy limitada.

DISCUSIÓN

Los pacientes con CCECC r/m tienen un pronóstico pobre y se estima una tasa de supervivencia al año de 5-33% (SG media de 6-12 meses) (16). En estos pacientes, una de las primeras opciones de tratamiento consiste en la combinación de un platino (cisplatino o carboplatino) con otros agentes, como cetuximab y 5-fluorouracilo, que han demostrado alcanzar tasas de respuesta del 36% con una mediana de SG de 10 meses (7, 9, 16).

El pronóstico es aún más desfavorable para aquellos pacientes que progresan durante o tras el tratamiento de primera línea, en los que las medianas de supervivencia se sitúan en torno a los 5-6 meses (17). Las opciones de tratamiento para estos pacientes son limitadas y la elección de una u otra alternativa está determinada en gran parte por el estado funcional del paciente (9) y consistirá, en muchos casos, en la administración del mejor tratamiento de soporte. Se debe tener en cuenta la posibilidad de desarrollo de segundos tumores (sincrónicos o metacrónicos) ya que un 11% desarrollará un segundo tumor, sobre todo en hipofaringe y orofaringe, siendo la segunda causa de muerte en pacientes con CCC (la más frecuente es el cáncer de pulmón) (18).

En la práctica, se utilizan principalmente metotrexato, paclitaxel, docetaxel o cetuximab, y más recientemente nivolumab, todos ellos administrados en monoterapia. En Europa nivolumab está autorizado en monoterapia en el tratamiento del CCECC r/m en adultos que progresen durante o después del tratamiento basado en platino (19), y a diferencia de pembrolizumab, la autorización no se ha restringido por el nivel de expresión de PD-L1.

Con metotrexato se han conseguido medianas de SG de 6,7 y 6,8 meses en dos ensayos fase III, con tasas de respuesta del 3,9% y 6% (20, 21). Con paclitaxel, administrado semanalmente, se documentó una tasa de respuesta parcial del 43% y una mediana de SG de 8,5 meses en un ensayo fase II en pacientes con CCECC metastásico resistentes al tratamiento con platino (22). La tasa de respuesta global alcanzada con la administración semanal de docetaxel oscila

entre el 7% y el 13%, con unas medianas de SG de 3,9 y 6,9 meses (23, 24). Con cetuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente al receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (EGFR) se documentó en un ensayo fase II (n=103), una tasa de respuesta global del 13% y una mediana de SG de 5,9 meses (25). En pacientes sin tratamiento previo con platino, o con un intervalo libre de progresión de más de 6 meses desde el último tratamiento con platino, el estándar de tratamiento fue establecido en 2008 con los resultados del estudio EXTREME. La adición de cetuximab a una terapia basada en cisplatino con 5-fluorouracilo aumentó la mediana de supervivencia global de 7,4 meses con quimioterapia solamente a 10,1 meses en el grupo que recibió quimioterapia con cetuximab (26). En pacientes cuya enfermedad progresa en el periodo de 6 meses tras la terapia con platino, independientemente de si ésta se administra para tratar una enfermedad localmente avanzada o metastásica, tienen un pronóstico pobre. Las recomendaciones incluyen cuidados de soporte, participación en ensayos clínicos y agentes en monoterapia, como paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo, metotrexato, cetuximab, ifosfamida, bleomicina, gemcitabina, capecitabina y vinorelbina (4, 27), dado que la quimioterapia de combinación no ha conseguido mejores resultados de supervivencia en comparación con el tratamiento con un solo agente. En este último grupo, es decir, en aquellos pacientes que ya no son candidatas a tratamiento con platino (progresión durante el tratamiento con platino o en menos de 6 meses tras su finalización) nivolumab y pembrolizumab han aumentado las tasas de SG en distintos escenarios.

Nivolumab, en base a los resultados del ensayo ChecMate 141 fue el primer fármaco de inmunoterapia que demostró aumento de SG y en TRO aunque no en SLP, en pacientes con CCECC r/m previamente tratados con quimioterapia basada en platino, con un perfil de efectos adversos más favorable que la quimioterapia estándar (metotrexato, docetaxel o cetuximab) (27). En este estudio, con nivolumab se consiguió una mejora estadísticamente significativa en la SG (HR 0,71 [IC 95% 0,55-0,90], p=0,0048), con un incremento en la mediana de SG de 2,66 meses (7,72 meses (IC95%: 5,68-8,77) vs. 5,06 meses (IC95%: 4,04-6,24) con nivolumab vs. tratamiento estándar respectivamente) y una tasa de supervivencia a los 12 meses del 34%, superior a la alcanzada en el brazo control (19,7%) (27). En los primeros tres meses de tratamiento el número de muertes entre los tratados con nivolumab fue superior al observado con docetaxel, algo también observado en melanoma y CPNM no escamoso. El retraso en el inicio de acción de nivolumab, asociado a ciertos factores de mal pronóstico (estado funcional ECOG > 0, progresión rápida de la enfermedad o alta carga tumoral) podrían, en cierta medida explicar este hecho (27).

El beneficio con nivolumab se observa a partir de los tres meses, lo que parece indicar que los pacientes con pronóstico muy desfavorable (aproximadamente supervivencia menor de 3 meses) podrían no obtener beneficio adicional con nivolumab. Por otro lado, los pacientes que expresan PD-L1 $\geq 1\%$ son los que parecen obtener un mayor beneficio de la inmunoterapia con nivolumab (HR 0,53 [IC 95% 0,37-0,77]) comparado con el subgrupo de pacientes en que la expresión es < 1% (HR 0,83 [IC 95% 0,54-1,29]) tal y como ya se ha visto en otros ensayos clínicos con nivolumab en otros tumores, como CPNM no escamoso o melanoma donde el nivel de expresión de PD-L1 en la célula tumoral pudiera ser un factor predictivo de eficacia de nivolumab (12). Sin embargo no hubo diferencias en los subgrupos de pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 5\%$ o $\geq 10\%$ respecto a los de $\geq 1\%$, por lo que no es posible descartar que esas diferencias puedan ser debidas al azar, lo que dificulta la posibilidad de extraer conclusiones al respecto (12). Debido a que en los ensayos clínicos con nivolumab y pembrolizumab, en la evaluación de la expresión del biomarcador PD-L1 se han utilizado diferentes sistemas de puntuación como el CPS (*combined positive score*) o el

TPS (*tumor proportion score*) y el Kit de diagnóstico por inmunohistoquímica (IHQ) de PD-L1 utilizado en los ensayos clínicos también es diferente, no es adecuada una comparación indirecta con pembrolizumab en esta subpoblación de pacientes. Además, cuando se comparan los resultados de los estudios de nivolumab y pembrolizumab en pacientes con CCECC, se deben tener en cuenta las diferencias metodológicas entre estudios (heterogeneidad entre las características de las poblaciones evaluadas, diferente diseño y tamaño poblacional entre otras variables). Los resultados con nivolumab para esta indicación corresponden al resultado del objetivo principal (SG) de un estudio fase III aleatorizado y dimensionado para dicho objetivo, sin embargo, los de resultados con pembrolizumab corresponden a un subgrupo de pacientes seleccionado como objetivo pre-especificado, pero exploratorio. También hay que tener en cuenta que entre los estudios CheckMate-141 y KEYNOTE 040 hubo diferencias en la selección de pacientes (por ejemplo en el estudio KEYNOTE solo un 1,2% de los pacientes habían recibido ≥ 3 líneas previas frente al 19,9% del estudio CheckMate-141), los comparadores del brazo control presentan ligeras diferencias de eficacia entre ellos y en el grupo control del KEYNOTE-040 un 12,5% de los pacientes recibieron tras la terapia de control, inhibidores del punto de control (inmune checkpoint inhibitor), lo que puede haber influido en la magnitud de las diferencias entre los grupos en ambos ensayos. A diferencia de nivolumab, pembrolizumab está autorizado en pacientes con CCECC r/m con alta expresión de PD-L1 (TPS $\geq 50\%$), en los que ha mostrado superioridad en términos de SG frente a la terapia estándar (metotrexato, docetaxel o cetuximab) [HR=0,53 (IC95%: 0,35-0,81), p=0,001], con medianas de SG de 11,6 meses y 6,6 meses respectivamente en el estudio pivotal KEYNOTE-040 (14). Este aumento, aunque modesto, es relevante teniendo en cuenta un contexto de enfermedad recurrente y metastásica y las escasas opciones terapéuticas que tienen estos pacientes. No se dispone de datos de nivolumab en pacientes con expresión PD-L1 $\geq 50\%$ (TPS).

El estudio de nivolumab excluyó pacientes que hubieran progresado a la quimioterapia basada en platino más allá de los 6 meses, mientras que el estudio de pembrolizumab sí permitió su inclusión.

El brazo de control del estudio KN040 se considera adecuado. Aunque cetuximab está aprobado como monoterapia en segunda línea CCECC r/m por la FDA (no en la UE), su inclusión entre las opciones en el brazo de control se considera apropiada desde una perspectiva clínica, ya que cetuximab se puede recibir en diversos escenarios (adyuvante, con radioterapia, en recidiva...).

Para la población global por ITT del estudio KEYNOTE-040, la ganancia en SG fue de 1,3 meses (HR 0,82 (IC95%: 0,67-1,01)). A pesar del hecho de que el análisis de eficacia primario se realizó en base a un número de eventos más alto que el planeado originalmente, no mostró resultados estadísticamente significativos.

Hubo 12 pacientes en los que se desconocía su estado de supervivencia. Se realizó un análisis estadístico posterior incluyendo el estado de supervivencia de esos 12 pacientes, y se obtuvo un HR significativo [HR 0,80 95% IC 0,65-0,98] (28).

La SLP fue de 2,1 meses vs. 2,3 meses con pembrolizumab y tratamiento estándar respectivamente (HR=0,96; IC95%: 0,79-1,16) y la TRO de 14,6% y 10,1% respectivamente. Con respecto a la expresión de PD-L1, los resultados de eficacia demostraron una asociación consistente entre la expresión de PD-L1 y el efecto del tratamiento con pembrolizumab. Los pacientes positivos para PD-L1 (CPS ≥ 1) parecieron beneficiarse más con el tratamiento con pembrolizumab en comparación con la población ITT, con la mayor ventaja para tumores con TPS $\geq 50\%$ (muy positivos). En los pacientes con tumores que expresan PD-L1 con una TPS $\geq 50\%$ y que progresan durante o después de quimioterapia basada en platino, se

obtuvo una mejora en la mediana de SG de 5 meses (11,6 meses con pembrolizumab vs. 6,6 meses con tratamiento estándar), HR 0,53 y $p=0,01$. También se obtuvieron mejores resultados en SLP y TRO con pembrolizumab, con medianas de SLP de 3,5 meses y 2,1 meses para pembrolizumab y control respectivamente (HR= 0,58, $p=0,003$) y TRO del 26,6% y 9,2% (RC 5% y 2%) con pembrolizumab y la opción de tratamiento seleccionada por el investigador (metotrexato, docetaxel, cetuximab) respectivamente. En cuanto a la DR no se había alcanzado en el brazo de pembrolizumab y fue de 6,9 meses en el brazo de tratamiento estándar respectivamente (14). Este resultado se considera relevante, en este subgrupo de pacientes. En la población de CPS <1, no se observó ventaja de la monoterapia con pembrolizumab sobre el tratamiento estándar en todos los criterios de eficacia, además de un efecto perjudicial en la TRO.

La expresión de PD-L1 puede estar asociada con mejores resultados del tratamiento con inmunoterapia para el CCECC r/m, pero existe una gran variabilidad en los tipos de test utilizados y la definición de expresión positiva de PD-L1.

Con pembrolizumab también se observa una tendencia hacia un mayor riesgo de muerte en comparación con el tratamiento estándar en los primeros dos meses, si bien en la población con TPS $\geq 50\%$, el beneficio de pembrolizumab frente al tratamiento estándar es claro y se observa en todos los criterios de eficacia (14). Las curvas de SG no se superponen, separándose claramente desde el principio (HR: 0,53). Las características basales de los pacientes que murieron dentro de los 2 meses posteriores a la aleatorización, mostraron que la diferencia más relevante parece estar relacionada con el estado de expresión de PD-L1, con un número menor de pacientes con TPS $\geq 50\%$ con muertes tempranas con pembrolizumab en comparación con los sujetos que recibieron tratamiento estándar. Sin embargo no es posible sacar conclusiones sólidas al respecto por el número limitado de sujetos analizados.

En general, el perfil de seguridad fue más favorable para pembrolizumab en comparación con las opciones de tratamiento estándar (cetuximab, docetaxel o metotrexato) debido principalmente a la menor frecuencia de toxicidad relacionada con el fármaco: EA relacionados con el fármaco 63% vs. 83,8%, EA grado 3-5 relacionado con el fármaco 13,4% vs 36,3%, EAG relacionados 8,9% vs 15,4%, discontinuaciones relacionadas 11,4% vs 15,8% y muertes (8,1% vs 10,7%). Sin embargo hubo diferencias a favor del brazo control en cuanto a los AA graves (44,7% vs. 39,3%) principalmente hipercalcemia y hemorragia tumoral, y en las interrupciones del tratamiento por AA graves (6,1% frente a 5,1%) y EAG relacionados con el fármaco (4,5% frente al 2,1%). Además, se observa que los EA de grado 3-5 relacionados con el fármaco no difirieron significativamente entre pembrolizumab y cetuximab (13,4% vs 16,9%) y fueron menores que con metotrexato y docetaxel (42,2 y 46,55%). La interpretación de la seguridad con pembrolizumab en pacientes ≥ 75 años es limitada por el pequeño tamaño de la muestra ($n = 19$); la proporción de EA relacionados con el fármaco fue mayor en pacientes ≥ 65 años que en <65 años; También es limitada la interpretación de la seguridad en mujeres por el pequeño tamaño de la muestra ($n = 40$ [16,3%]). Se debe tener en cuenta que no se incluyeron en el estudio pacientes con ECOG ≥ 2 o metástasis cerebral activa. Entre 246 sujetos tratados con pembrolizumab, 4 muertes (1,6%) se evaluaron como asociadas al fármaco (muerte no especificada, perforación del intestino grueso, progresión de neoplasia maligna y síndrome de Stevens-Johnson). No se han encontrado nuevos problemas de seguridad, siendo el perfil de seguridad de pembrolizumab manejable. Una limitación de los ensayos pivotaes con nivolumab y pembrolizumab en CCECC r/m podría ser su diseño abierto, que podría afectar a variables menos robustas como son la SLP o la TRO. Este diseño no es infrecuente en ensayos de estas características, donde las marcadas

diferencias en toxicidad de los tratamientos utilizados hacen difícil un enmascaramiento. No obstante, se dispone de una variable principal robusta, como es la SG, (12). En el caso concreto de pembrolizumab la indicación finalmente aprobada por la EMA selecciona los pacientes por su expresión PD-L1 en base a los resultados obtenidos en este subgrupo de pacientes, que estaba pre-especificado en el protocolo del estudio, aunque el número de pacientes que soporta la autorización es mucho menor: de 495 pacientes del estudio pivotal a 129 pacientes del subgrupo TPS>50. Por otra parte, tanto en el caso de nivolumab como en el de pembrolizumab, se produce un aumento de la SG sin apenas aumentar la SLP, lo cual debe ser objeto de valoración individualizada.

Nivolumab aporta ventajas en términos de SG, buen perfil de seguridad y mantenimiento de la calidad de vida del paciente, por lo que tiene indicación en el tratamiento de pacientes con tumores escamosos de cabeza y cuello tras progresión a platino que mantengan buen estado general, independientemente de su grado de expresión PDL-1. En el caso de pembrolizumab, en la población con TPS $\geq 50\%$, el beneficio frente al tratamiento estándar es claro y se observa en todos los criterios de eficacia, con un perfil de seguridad manejable y mantenimiento de la calidad de vida del paciente, por lo que tendría indicación en el tratamiento de pacientes con CCECC r/m que expresen PD-L1 con una TPS $\geq 50\%$ tras progresión a platino que mantengan buen estado general. Algunas sociedades científicas consideran la inmunoterapia (nivolumab o pembrolizumab) en segunda línea (29) y cuando no sea posible tratar con inmunoterapia se debería considerar la administración de taxanos, metotrexato, cetuximab o gemcitabina en monoterapia.

CONCLUSIÓN

El estudio KEYNOTE-040 no demostró diferencias estadísticamente significativas para pembrolizumab en SG en la población total del estudio, ni diferencias relevantes usando el CPS ≥ 1 como método de puntuación y punto de corte de expresión de PD-L1.

La indicación autorizada proviene del subgrupo de pacientes con CCECC r/m con tumores que expresan PD-L1 con una TPS $\geq 50\%$ (objetivo exploratorio predefinido) y que progresan durante o después de quimioterapia basada en platino, donde se observó una mejora en la mediana de SG de 5 meses (11,6 meses con pembrolizumab vs. 6,6 meses con tratamiento estándar), HR 0,53 (IC95%: 0,35-0,81) y en SLP de 3,5 meses en comparación con 2,1 meses con la opción de tratamiento seleccionada por el investigador (metotrexato, docetaxel o cetuximab) (HR 0,58; IC95%: 0,39-0,86), y una TRO del 26,6% frente al 9,2%, con un mantenimiento de la calidad de vida del paciente. Este resultado se considera relevante, aunque modesto en este subgrupo de pacientes.

Pembrolizumab presenta un perfil de toxicidad aceptable y más favorable que el del brazo control (metotrexato, cetuximab y, particularmente, más que docetaxel) y es congruente con la experiencia previa con pembrolizumab en monoterapia en otras indicaciones. Las reacciones adversas más frecuentes con pembrolizumab son fatiga, erupción, prurito y diarrea. Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, la mayoría de las cuales, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con pembrolizumab. No se han encontrado nuevos problemas de seguridad en pacientes con CCECC.

Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes con CCECC r/m, que no se dispone de comparaciones directas o indirectas ajustadas entre pembrolizumab y

nivolumab en este contexto y que nivolumab tiene indicación independientemente del grado de expresión PD-L1 mientras que pembrolizumab en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 con una TPS \geq 50%, pembrolizumab es una opción de tratamiento a considerar en este subgrupo de pacientes que hayan progresado durante o después de quimioterapia basada en platino y en pacientes con CCECC locorregional avanzado o recurrente en los que la enfermedad no haya progresado en los tres meses posteriores. Existe incertidumbre de si existe un beneficio añadido de pembrolizumab y, en ese caso, de qué magnitud frente a la quimioterapia basada en platino en aquellos pacientes que hubieran progresado más allá de los 6 meses, ya que no se dispone de datos comparativos y estos pacientes pudieran ser candidatos al retratamiento con dicha quimioterapia.

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

Se desconoce el efecto de pembrolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas y en aquellos con estado funcional ECOG \geq 2.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Keytruda® (pembrolizumab) en la indicación de tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.

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. 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 (12):1018–1024.
Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982853>.
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 mayo 2017).
6. 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.
7. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Annals Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v184-v186.
8. 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.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Versión 2. 2018. Disponible en:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
10. 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.
11. 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.
12. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Opdivo® (Nivolumab) en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-cancer-cabeza-cuello.pdf>.
13. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html.
14. European Public Assessment Report (EPAR) de Keytruda® (pembrolizumab) Variación 42. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
15. Sociedad Española de Oncología Médica. 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.
16. Brockstein BE et al. Management of recurrent head and neck cancer. Recent progress and future directions. Drugs 2011; 71:1551-1559.
17. 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.
18. Peller M, Katalinic A, Wollenberg B, Teudt I, Meyer J. Epidemiology of laryngeal carcinoma in Germany, 1998–2011. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016; 273(6):1481-7. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26879991>.
19. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014001/FT_1151014001.pdf.
20. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, Khorprasert C et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol. 2009; 27(11):1864-71.

21. Machiels JP, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M. Afatinib versus methotrexate as second line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5):583-94.
22. Grau JJ, Caballero M, Verger E, Monzó M, Blanch JL. Weekly paclitaxel for plain-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol.* 2009; 129(11):1294-9.
23. Cho BC, Keum KC, Shin SJ, Choi HJ, Lee YJ, Kim SH, Choi EC, Kim JH. Weekly docetaxel in patients with platinum-refractory metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009; 65(1):27-32.
24. Specenier P, Rasschaert M, Vroman P, Van den Brande J, Dyck J et al. Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol.* 2011; 34(5):472-7.
25. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25(16):2171-7.
26. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, 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* [Internet]. 1992 Aug;10(8):1245–51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1634913>.
27. European Public Assessment Report (EPAR) de Opdivo® (nivolumab) Variación 17. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
28. Cohen E, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, 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* 2019; 393: 156–67. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31999-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31999-8)
29. 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.* 2017;1–9.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi

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 GCPT.