

PEMBROLIZUMAB

en cáncer de cabeza y cuello de células escamosas en enfermedad recurrente y/o metastásica

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Abril 2021
(Revisado junio 2021)

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	2
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	6
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	6
4.1 Mecanismo de acción ^[19]	6
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	6
4.3 Posología, forma de preparación y administración ^[19]	7
4.4 Utilización en poblaciones especiales ^[19]	7
4.5 Farmacocinética ^[19]	8
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	9
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	9
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	10
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	10
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	29
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	36
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	36
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	36
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	37
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	37
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	37
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	37
5.4.1 Guías de Práctica clínica.....	37
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	41
5.4.3 Opiniones de expertos	42
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	43
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	43
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	43
6.2 Ensayos Clínicos comparativos,	48
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	49
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales	50
7. AREA ECONÓMICA	51
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	51
7.2 Evaluaciones económicas publicadas	55
7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas	55

7.3 Evaluación económica de elaboración propia	55
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA	59
8.1 Descripción de la conveniencia	59
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento	59
9. AREA DE CONCLUSIONES	59
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	59
9.2 Decisión	61
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)	61
9.4 Plan de seguimiento	62
10. BIBLIOGRAFÍA	62

Glosario:

- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- CCECC: Cáncer Escamoso de Cabeza y Cuello
- EA: efecto adverso
- EC: Ensayo Clínico
- ECOG-PS: Eastern Cooperative. Oncology Group-Performance Status
- HR: Hazard Ratio
- NND: número de pacientes necesario para producir un daño
- QT: Quimioterapia
- RAR: Reducción Absoluta de Riesgo
- R/M: recurrente/ metastásico
- SG: Supervivencia Global
- SLP: Supervivencia Libre de Progresión
- VPH: Virus del Papiloma Humano

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Citar este informe como: Varas Pérez A, Gavira Moreno R, Sierra Sánchez JF. PEMBROLIZUMAB en cáncer de cabeza y cuello de células escamosas en enfermedad recurrente y/o metastásica. Informe de evaluación para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Abril 2021 (revisado junio 2021).

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**.

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Pembrolizumab (Keytruda®).

Indicación clínica solicitada: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC).

Autores / Revisores: Alberto Varas Pérez* (autor), Rocío Gavira Moreno* (tutor), Jesús Francisco Sierra Sánchez*(revisor)

*Hospital Universitario de Jerez de la Frontera

Tipo de informe: Original.

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar esta indicación precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Pembrolizumab.

Nombre comercial: Keytruda®.

Laboratorio: Merck Sharp and Dohme B.V.

Grupo terapéutico. Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal. Código ATC: L01XC18.

Vía de administración: Perfusión intravenosa.

Tipo de dispensación: Uso hospitalario.

Información de registro: Autorizado por la FDA y EMA (AEMPS).

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL -7,5%+4% IVA (2)
Keytruda 100 mg/4 ml vial	1	712570	3.430,49€

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición ^[3-6]	Pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) con enfermedad recurrente irreseccable y/o metastásica (R/M). Los CCECC constituyen un grupo biológico y genómicamente heterogéneo de tumores que se clasifican de acuerdo a la zona anatómica de la cabeza o del cuello en la cual se origina el tumor primario: labios, cavidad oral, hipofaringe, orofaringe, laringe, senos paranasales, y cavidad nasal. Los más frecuentes son los de la cavidad oral y laringe.
Principales manifestaciones clínicas ^[3]	Dependiendo de la localización del tumor primario puede aparecer: dolor, otalgia, pérdida de audición, obstrucción nasal, disfagia, odinofagia, disfonía, ronquera, dolor de cabeza o úlceras orales.
Incidencia y prevalencia ^[3,8,9]	Es la sexta neoplasia maligna más común en todo el mundo, representa el 6% de todos los casos de cáncer y es responsable de aproximadamente el 1-2% de todas las muertes por cáncer. En Europa, se diagnosticaron aproximadamente 140.000 casos nuevos de CCECC en 2014, lo que corresponde a una incidencia anual de 43/100.000. La mediana de edad al diagnóstico es de finales de la década de los 60 y 70 años. En España, la tasa ajustada de incidencia se estima que será en 2020 de 26 casos/100.000/año estandarizadas por edad. La tasa de mortalidad en 2019 fue de 8 casos/100.000 habitantes/año.
Evolución / Pronóstico ^[3-7]	Los tumores escamosos de cabeza y cuello tienen un patrón biológico agresivo, que produce una enfermedad muy destructiva por encima de la clavícula, con la aparición

	de metástasis en ganglios locales (cervicales) y metástasis a distancia, incluso tras aplicar un tratamiento local efectivo. Aproximadamente del 10-30% de pacientes con tumores de labio o cavidad oral, desarrollan una segunda neoplasia del tracto aerodigestivo superior. El tabaco, el alcohol, el sexo masculino y la edad avanzada son factores de riesgo para el CCECC, junto con la infección por el virus del papiloma humano (VPH) para los tumores que se localizan en la orofaringe. Se ha observado una disminución de los casos relacionados con el tabaco mientras que han aumentado los relacionados con la positividad para el VPH (EPAR). Los tumores de orofaringe relacionados con VPH representan una entidad biológica diferente. Al diagnóstico, un 40% de los pacientes presenta una enfermedad con afectación ganglionar (estadios IVA o IVB) y aproximadamente un 10% metástasis a distancia (estadio IVC). El pronóstico difiere significativamente en función de la localización anatómica, positividad del VPH o estadio. Los tumores VPH positivos presentan un mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento comparados con los VPH negativos. La tasa de recurrencia en los estadios iniciales es del 10-20%, mientras que en los localmente avanzados es de aproximadamente el 50% con un predominio de la recurrencia locoregional. Los pacientes con enfermedad recurrente/metastásica tienen mal pronóstico con una mediana de supervivencia global inferior al año. Este grupo de pacientes incluye a aquellos con enfermedad que recurre localmente, los que desarrollan metástasis a distancia después del tratamiento inicial para la enfermedad localizada y los pacientes que presentan al diagnóstico enfermedad metastásica. Este grupo puede representar más de un 65% de todos los CCECC.																																																																																																	
Grados de gravedad / Estadiaje ^[7,10]	La 8ª clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) ordena los estadios según los números romanos del I al IV, teniendo en cuenta el tamaño tumoral (T), la afectación de los ganglios linfáticos (N) y la presencia o no de metástasis (M). La clasificación es común para todas las localizaciones, excepto para los tumores de orofaringe para los que existen 2 clasificaciones diferentes en función de la positividad del VPH. <table><tr><th rowspan="2">Stage</th><th colspan="3">HPV-Positive Oropharyngeal Cancer</th><th colspan="3">HPV-Negative Oropharyngeal Cancer</th></tr><tr><th>Tumor</th><th>Node</th><th>Metastasis</th><th>Tumor</th><th>Node</th><th>Metastasis</th></tr><tr><td>0</td><td>Tis</td><td>N0</td><td>M0</td><td>Tis</td><td>N0</td><td>M0</td></tr><tr><td>I</td><td>T0, T1, or T2</td><td>N0 or N1</td><td>M0</td><td>T1</td><td>N0</td><td>M0</td></tr><tr><td>II</td><td>T0, T1, or T2</td><td>N2</td><td>M0</td><td>T2</td><td>N0</td><td>M0</td></tr><tr><td></td><td>T3</td><td>N0, N1, or N2</td><td>M0</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>III</td><td>T0, T1, T2, T3, or T4</td><td>N3</td><td>M0</td><td>T1, T2, or T3</td><td>N1</td><td>M0</td></tr><tr><td></td><td>T4</td><td>N0, N1, N2, or N3</td><td>M0</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>IV</td><td>Any T</td><td>Any N</td><td>M1</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>IVA</td><td></td><td></td><td></td><td>T4a</td><td>N0 or N1</td><td>M0</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>T1, T2, T3, or T4a</td><td>N2</td><td>M0</td></tr><tr><td>IVB</td><td></td><td></td><td></td><td>Any T</td><td>N3</td><td>M0</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>T4b</td><td>Any N</td><td>M0</td></tr><tr><td>IVC</td><td></td><td></td><td></td><td>Any T</td><td>Any N</td><td>M1</td></tr></table>	Stage	HPV-Positive Oropharyngeal Cancer			HPV-Negative Oropharyngeal Cancer			Tumor	Node	Metastasis	Tumor	Node	Metastasis	0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0	I	T0, T1, or T2	N0 or N1	M0	T1	N0	M0	II	T0, T1, or T2	N2	M0	T2	N0	M0		T3	N0, N1, or N2	M0				III	T0, T1, T2, T3, or T4	N3	M0	T1, T2, or T3	N1	M0		T4	N0, N1, N2, or N3	M0				IV	Any T	Any N	M1				IVA				T4a	N0 or N1	M0					T1, T2, T3, or T4a	N2	M0	IVB				Any T	N3	M0					T4b	Any N	M0	IVC				Any T	Any N	M1
Stage	HPV-Positive Oropharyngeal Cancer			HPV-Negative Oropharyngeal Cancer																																																																																														
	Tumor	Node	Metastasis	Tumor	Node	Metastasis																																																																																												
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0																																																																																												
I	T0, T1, or T2	N0 or N1	M0	T1	N0	M0																																																																																												
II	T0, T1, or T2	N2	M0	T2	N0	M0																																																																																												
	T3	N0, N1, or N2	M0																																																																																															
III	T0, T1, T2, T3, or T4	N3	M0	T1, T2, or T3	N1	M0																																																																																												
	T4	N0, N1, N2, or N3	M0																																																																																															
IV	Any T	Any N	M1																																																																																															
IVA				T4a	N0 or N1	M0																																																																																												
				T1, T2, T3, or T4a	N2	M0																																																																																												
IVB				Any T	N3	M0																																																																																												
				T4b	Any N	M0																																																																																												
IVC				Any T	Any N	M1																																																																																												
Carga de la enfermedad ^[11-13]	La pérdida de productividad por este tipo de tumores fue evaluada en un estudio que incluyó 583 tratados en el																																																																																																	

	periodo 1994-2008 en Irlanda. Un total de 424 se encontraban en edad laboral en el momento del diagnóstico de la enfermedad, de los cuales 252 estaban trabajando. Un 77% de estos pacientes se acogieron a una baja temporal durante el tratamiento, y un 30% no reanudó su actividad laboral. Las pérdidas medias de productividad por persona fueron muy elevadas. La laringectomía total supone una de las intervenciones más mutilantes de las realizadas a nivel de cabeza y cuello. Su práctica comporta una imposibilidad o disminución notable de la capacidad laboral. En un estudio realizado en Alemania en pacientes menores de 60 años a los que se realizó una laringectomía total, sólo un 39% de los pacientes activos en el momento del diagnóstico mantuvo su empleo. En un estudio retrospectivo que evaluó la frecuencia y el motivo de la visita al servicio de urgencias en una muestra de 339 pacientes con CCECC, se observó que el 37,2% requirió tratamiento de cuidados paliativos, el 22,7% ingreso hospitalario y sólo el 14,7% algún tipo de intervención de emergencia.
--	--

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

La cirugía, la radioterapia o el tratamiento quimioterápicos en diferentes combinaciones son utilizados en el manejo de los pacientes con CCECC dependiendo del estadio de la enfermedad y la localización anatómica del tumor, entre otros. En un contexto de enfermedad limitada o estadios tempranos (estadios I y II) que representan entre el 30-40% de los pacientes, el tratamiento utilizado es la cirugía o la radioterapia^[7]. En los pacientes con enfermedad localmente avanzada (estadios III y IVA/B), resecable o irresecable, el tratamiento puede incluir cirugía, radioterapia o quimioradioterapia basada en platino con o sin quimioterapia de inducción. En la enfermedad metastásica (estadio IVC), el tratamiento recomendado incluiría una combinación de quimioterapia con fármacos biológicos, monoterapia ± biológico o el mejor tratamiento de soporte. El tratamiento de la recurrencia local o regional depende del lugar de la recurrencia, carga tumoral o tratamiento previo y puede variar desde un régimen de rescate a radioterapia o re-irradiación con quimioterapia o solo quimioterapia si la enfermedad no es subsidiaria de solo cirugía o radioterapia^[4,7,14].

En el contexto de la enfermedad R/M el objetivo del tratamiento es paliar los síntomas y prolongar la supervivencia. La elección entre los diferentes regímenes quimioterápicos en monoterapia o combinación de citostáticos convencionales con agentes biológicos o tratamiento de soporte dependerá del estado basal del paciente, comorbilidades o tratamientos recibidos previamente (en el caso de enfermedad locoregional recurrente):

ESQUEMAS UTILIZADOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD R/M ECOG-PS: 0-1

En pacientes que no han recibido tratamiento previo con quimioterapia, se ha considerado durante años como tratamiento de elección una combinación de quimioterapia (5-fluorouracilo + derivado de platino) + cetuximab, conocido como esquema EXTREME. La utilidad de este esquema fue demostrada en un EC fase III randomizado en el que se evaluó la eficacia y seguridad de la adición de cetuximab a un régimen quimioterápico basado en platino. Tras 6 ciclos los pacientes del brazo experimental recibieron mantenimiento con cetuximab en monoterapia hasta progresión o toxicidad inaceptable. Se incluyeron 442 pacientes, el 88% de los cuales tenía un ECOG-PS 0-1. Los pacientes incluidos en el estudio podían haber recibido quimioterapia (QT) basada en platino siempre que hubiesen transcurrido ≥6 meses. La adición de cetuximab produjo una mejora significativa de la mediana de SG (10,1 meses vs 7,4 meses; HR = 0,80; IC95% 0,64–0,99; p= 0,04) y de SLP (5,6 vs 3,3 meses; HR= 0,54; IC95%: 0,43–0,67; p < 0,001), con un incremento del 83%

en la tasa de respuesta (36 vs 20%; odds ratio:2,33; IC95%:1,50-3,60; $p<0,001$). Antes de la introducción de este esquema de tratamiento ningún tratamiento había conseguido aumentar de forma significativa la supervivencia en pacientes con CCECC R/M^[6,14-15]. En los pacientes que, si han recibido tratamiento previo, también se ha considerado de elección el esquema EXTREME siempre que hubiesen transcurrido al menos 6 meses del tratamiento recibido para la enfermedad locoregional^[14].

Se han estudiado modificaciones del esquema EXTREME, como la que incluye la sustitución del cetuximab por panitumumab. Esta combinación fue evaluada en el estudio SPECTRUM, un EC fase III análogo al estudio EXTREME que evaluó la eficacia de la adición de panitumumab a un esquema basado en platino, en el que se demostró una mejora significativa de la SLP (5,8 vs 4,6 meses) y la tasa de respuesta (36% vs 25%), pero no se pudo demostrar una diferencia significativa en la SG^[16]. Otras modificaciones con menor nivel de evidencia, incluyen la sustitución del 5-FU por un taxano, de acuerdo a las necesidades del pacientes y con objeto de aumentar la tasa de respuesta y/o evitar contraindicaciones al 5-FU; algunos de los esquemas empleados son el esquema que incluye cisplatino + docetaxel + cetuximab (TPEx) o paclitaxel + carboplatino + cetuximab (PCE)^[6,17].

Globalmente, los esquemas de cetuximab unidos a la terapia basada en platino en primera línea se asocian a elevadas tasas de respuesta, aumento de la supervivencia y permiten a un elevado número de pacientes conseguir un control de la enfermedad. Además, en casos de progresión de la enfermedad, un gran número de pacientes son capaces de recibir una segunda línea de tratamiento^[6].

ESQUEMAS UTILIZADOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD R/M ECOG-PS: 2-4

Los pacientes con un ECOG-PS 2, suelen recibir en primera línea tratamiento en monoterapia con cetuximab o citotóxicos como metotrexato, docetaxel, paclitaxel, carboplatino, 5-FU o capecitabina. Otra opción podría ser la combinación de cetuximab con un taxano (esquema ERBITAX^[18]) en pacientes seleccionados. Sin embargo, no se dispone de evidencias que confirmen el beneficio de estos tratamientos (monoterapia o combinación) en ensayos clínicos controlados y randomizados. En pacientes con ECOG-PS 3-4 el tratamiento recomendado es el tratamiento de soporte.^[6,14]

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

No procede la comparación, la alternativa sería el brazo comparador del ensayo pivotal (esquema EXTREME).

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción^[19]..

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 los ligandos 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^[19].

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

FDA: pembrolizumab, en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-FU, está indicado para el tratamiento de primera línea del CCECC R/M irresecable para todos los pacientes con independencia del grado de expresión de PD-L1 y en monoterapia en aquellos pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS $\geq$ 1 determinado con un método aprobado por la FDA. [Fecha de aprobación 10/06/2019].

EMA: pembrolizumab, en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-FU, está indicado para el tratamiento de primera línea del CCECC R/M irresecable en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS $\geq$ 1. [Fecha de aprobación 17/10/2019].

AEMPS: pembrolizumab, en monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado para el tratamiento de primera línea del CCECC R/M irresecable en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS $\geq$ 1. [Fecha de aprobación 25/10/2019].

4.3 Posología, forma de preparación y administración^[19].

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.

Preparación y administración

- Antes de la reconstitución, el vial de polvo liofilizado puede estar fuera de la nevera (temperaturas a o por debajo de 25°C) hasta 24 horas.
- Añadir asepticamente 2,3 ml de agua para preparaciones inyectables para obtener una solución de 25 mg/ml (pH 5,2-5,8) de pembrolizumab. Cada vial contiene un exceso de llenado de 10 mg (0,4 ml) para asegurar la recuperación de 50 mg de pembrolizumab por vial. Después de la reconstitución, 1 ml de concentrado contiene 25 mg de pembrolizumab.
- Para evitar la formación de espuma, verter el agua por las paredes del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado.
- Girar lentamente el vial para permitir la reconstitución del polvo liofilizado. Dejar que pasen hasta 5 minutos para que se eliminen las burbujas. No agitar el vial.
- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente por si tienen partículas extrañas y cambio de color antes de la administración. Pembrolizumab reconstituido es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Extraer el volumen necesario hasta 2 ml (50 mg) de pembrolizumab y transferirlo a una bolsa para administración intravenosa que contenga 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) o 50 mg/ml de glucosa (5%), para preparar una solución diluida con una concentración final que vaya de 1 a 10 mg/ml. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida o diluida se debe utilizar inmediatamente. No se debe congelar la solución reconstituida o diluida. Si no se usa inmediatamente, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de pembrolizumab durante 96 horas entre 2°C y 8°C. Este periodo total de 96 horas desde la reconstitución, puede incluir hasta 6 horas a temperatura ambiente (a o por debajo de 25°C). Si se refrigera, se debe dejar que los viales y/o las bolsas intravenosas alcancen la temperatura ambiente antes de su uso. En la solución diluida se pueden ver partículas proteicas de traslúcidas a blancas. Administrar la solución de perfusión por vía intravenosa durante 30 minutos, usando un filtro de 0,2 a 5 μ m, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.

Forma de administración

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

Cuando pembrolizumab se administra en combinación con quimioterapia intravenosa, se debe administrar primero pembrolizumab.

4.4 Utilización en poblaciones especiales^[19].

Pacientes con edad avanzada:

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años. Los datos de pembrolizumab (con o sin quimioterapia) en pacientes que recibieron tratamiento de primera línea para CCECC metastásico o recurrente irresecable ≥ 75 años son limitados.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pediatría:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de pembrolizumab en niños menores de 18 años.

4.5 Farmacocinética^[19].

Se estudió la farmacocinética de pembrolizumab en 2.993 pacientes con melanoma metastásico o irresecable, CPNM o carcinoma que recibieron dosis en el rango de 1 a 10 mg/kg cada 2 semanas, 2 a 10 mg/kg cada 3 semanas, o 200 mg cada 3 semanas.

Absorción

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

Distribución

De forma coherente con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución de pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño ($\sim 6,0$ l; CV: 20%). Como se esperaba de un anticuerpo, pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.

Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento de pembrolizumab es aproximadamente 23% menor (media geométrica, 195 ml/día [CV%: 40%]) después de alcanzar el cambio máximo en el estado estacionario comparado con la primera dosis (252 ml/día [CV%: 37%]); esta disminución en el aclaramiento con el tiempo no se considera clínicamente significativa. El valor de la media geométrica (CV%) para la semivida terminal es de 22 días (32%) en el estado estacionario.

Linealidad/No linealidad

La exposición a pembrolizumab expresada mediante concentración máxima (C_{max}) o área bajo la curva de tiempo-concentración plasmática (AUC) aumentó de forma proporcional a la dosis dentro del rango de dosis para la eficacia. Las concentraciones de pembrolizumab en el estado estacionario se alcanzaron a las 16 semanas de la administración repetida con un régimen de cada 3 semanas y la acumulación sistémica fue 2,1 veces mayor. La mediana de las concentraciones mínimas en el estado estacionario (C_{min}) fue aproximadamente de 22 $\mu\text{g/ml}$, a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas y de 29 $\mu\text{g/ml}$, a una dosis de 200 mg cada 3 semanas. La mediana del área bajo la curva de concentración-tiempo en el estado estacionario después de 3 semanas (AUC_{0-3semanas}) fue de 794 $\mu\text{g día/ml}$ a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas y de 1.053 $\mu\text{g día/ml}$ a una dosis de 200 mg cada 3 semanas.

Tras la administración de pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas en pacientes con LHc, la mediana observada de la C_{min} en el estado estacionario fue hasta un 40% mayor a la observada en otros tipos de tumores tratados con la misma dosis; no obstante, el intervalo de las concentraciones mínimas fue similar. No hay diferencias importantes en la mediana de la C_{max} entre LHc y otros tipos de tumores. De acuerdo con los datos disponibles sobre seguridad en LHc y otros tipos de tumores, estas diferencias no son clínicamente significativas.

Poblaciones especiales

Se evaluaron los efectos de diversas covariables sobre la farmacocinética de pembrolizumab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones. Los siguientes factores no tuvieron un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pembrolizumab: edad (rango, 15-94 años), sexo, raza, insuficiencia renal leve o moderada, insuficiencia hepática leve y carga tumoral. La relación entre el peso corporal y el aclaramiento respalda el uso tanto de una dosis fija como de una dosis basada en el peso corporal para proporcionar un control adecuado y similar de la exposición. Las concentraciones de pembrolizumab con una dosis basada en el peso de 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes pediátricos (2 a 17 años) son comparables a las de los adultos con la misma dosis.

Insuficiencia renal

Se evaluó el efecto de la insuficiencia renal sobre el aclaramiento de pembrolizumab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada comparado con pacientes con función renal normal. No se observaron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Se evaluó el efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de pembrolizumab mediante análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con insuficiencia hepática leve (definida usando los criterios de disfunción hepática del National Cancer Institute de EE.UU.) comparado con los pacientes con función hepática normal. No se observaron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de pembrolizumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los pacientes con función hepática normal. No se ha estudiado pembrolizumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA publicado el 20/11/2019³ y del informe CDER de la FDA publicado el 15/02/2019^[20].

Con fecha 13/12/19 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con el filtro “tipo de artículo” “ensayos clínicos”, utilizando como descriptor “pembrolizumab” AND “head and neck”. Entre los resultados de la búsqueda se encontraron: el estudio KEYNOTE-012^[21], un ensayo fase Ib multicéntrico, no randomizado, abierto, multicorte que evaluó la eficacia de pembrolizumab en monoterapia en pacientes con CCECCR/M que hubieran progresado durante, o tras QT basada en platino; el estudio KEYNOTE-055^[22] un fase II con un solo brazo de pembrolizumab en monoterapia que incluyó pacientes con CCECCR/M refractarios al tratamiento con cetuximab y platino; el KEYNOTE-040^[23], un estudio fase 3, abierto, que comparó pembrolizumab frente a terapia estándar (metotrexato, docetaxel o cetuximab) en pacientes con CCECCR/M que hubieran progresado durante o después de terapia basada en platino y el estudio KEYNOTE-048^[24] (estudio pivotal) un fase III, randomizado, abierto con 3 brazos que incluyó pacientes con CCECC R/M que no habían recibido tratamiento previo en esta indicación.

Se descartaron los ensayos KEYNOTE-040, KEYNOTE-012 y KEYNOTE-055 porque no estaban diseñados para responder a la indicación objeto de esta evaluación. Por tanto, para realizar la misma se consideró únicamente el ensayo pivotal KEYNOTE-048.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

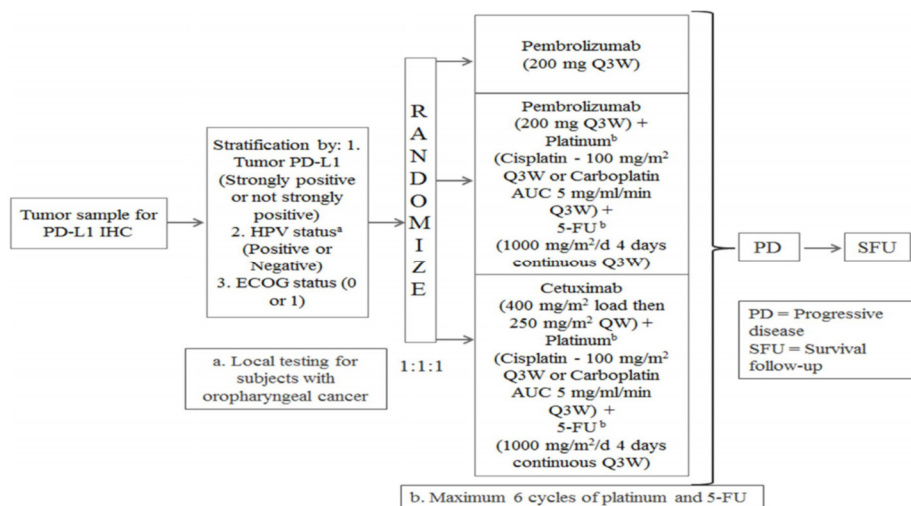
Variables empleadas en el ensayo clínico KEYNOTE -048			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia global (SG) en la población ITT	Tiempo desde la aleatorización hasta muerte por cualquier causa.	Final
Variable principal	Supervivencia global (SG) en la población CPS PD-L1 $\geq$ 1	Tiempo desde la aleatorización hasta muerte por cualquier causa.	Final
Variable principal	Supervivencia global (SG) en la población CPS PD-L1 $\geq$ 20	Tiempo desde la aleatorización hasta muerte por cualquier causa.	Final
Variable principal	Supervivencia libre de progresión (SLP) en la población por intención de tratar (ITT)	Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión (confirmada por RECIST v1.1 basado en BICR) o la muerte por cualquier causa.	Intermedia
Variable principal	Supervivencia libre de progresión (SLP) en la población CPS PD-L1 $\geq$ 1	Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión (confirmada por RECIST v1.1 basado en BICR) o la muerte por cualquier causa.	Intermedia
Variable principal	Supervivencia libre de progresión (SLP) en la población CPS PD-L1 $\geq$ 20	Tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión (confirmada por RECIST v1.1 basado en BICR) o la muerte por cualquier causa.	Intermedia
Variable secundaria	Tasa de pacientes con respuesta objetiva (TRO)	Proporción de pacientes que obtiene una respuesta completa o parcial (por RECIST v 1.1 basado en BICR).	Intermedia
Variable secundaria	SLP a los 6 y 12 meses	Proporción de pacientes que obtienen una SLP $\geq$ 6 meses y $\geq$ 12 meses, respectivamente.	Intermedia
Variable secundaria	Cambio medio de la calidad de vida desde el estado basal según la escala QLQ C-30 global QoL	Variaciones en las puntuaciones de la escala EORTC QLQ C-30 global QoL score basal y en la semana 15.	Final
Variable secundaria	Tiempo hasta deterioro (TTD) del estado global de salud/calidad de vida, dolor y capacidad de deglución.	Tiempo desde el punto de partida hasta la primera aparición de deterioro reportado por el paciente con confirmación. Deterioro de dolor y deglución según las escalas multi-items del EORTC QLQ-H&N35.	Intermedia
Variable exploratoria	Duración de la respuesta	Se define como el tiempo hasta la primera evidencia documentada de respuesta completa o parcial hasta progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.	Intermedia
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable secundaria	Perfil de tolerancia y seguridad	Cuantificación de toxicidades y grados de las mismas, según criterios Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.0.	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soluñeres D, Tahara M, de Castro G Jr at al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048). *Lancet* 2019;394(10212):1915-1928.

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

- **Nº de pacientes:** 882 randomizados
- **Diseño:** fase 3, aleatorizado, randomizado (1:1:1), abierto y multicéntrico.
- **Tratamiento:** los pacientes se aleatorizaron en dos grupos activos: pembrolizumab monoterapia y pembrolizumab + quimioterapia (pembrolizumab combo); y un grupo control de cetuximab + quimioterapia (tratamiento estándar). Los pacientes recibieron un máximo de 6 ciclos de tratamiento quimioterápico (carboplatino/cisplatino y 5-FU); los pacientes del brazo de pembrolizumab continuaron con el mismo hasta progresión o hasta un máximo de 24 meses y los pacientes del brazo de cetuximab, con al menos enfermedad estable, podían continuar con cetuximab en monoterapia hasta progresión o toxicidad inaceptable.



- **Criterios de inclusión:** pacientes con 18 o más años de edad, con diagnóstico patológico o citológico confirmado de carcinoma de células escamosas de orofaringe cavidad oral, hipofaringe o laringe que fuera recurrente o metastásico y no curable con terapia local, ECOG de 0 ó 1, al menos una lesión medible según criterios RECIST v 1.1, adecuada funcionalidad orgánica, conocer resultado (positivo/negativo) para el VPH para tumores orofaríngeos y proporcionar una muestra tumoral para el test del PD-L1.

- **Criterios de exclusión:** ser candidato a tratamiento con terapia local con intención curativa, progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses del tratamiento sistémico administrado para la enfermedad locorregionalmente avanzada, haber recibido RT en las 2 semanas previas a la aleatorización, metástasis sintomáticas del sistema nervioso central, antecedentes de neumonitis no infecciosa que requiera glucocorticoides o enfermedad autoinmune activa, expectativa de vida <3 meses y/o enfermedad rápidamente progresiva.

- **Pérdidas:** De los pacientes aleatorizados, 1 paciente no recibió pembrolizumab monoterapia, 2 pacientes pembrolizumab combo y 13 pacientes tratamiento estándar.

- **Tipo de análisis:** Se realizó un análisis por intención de tratar. Para el análisis de las curvas de supervivencia se utilizó el método Kaplan-Meier, log-rank test estratificado y análisis de Cox estratificado. Para medir el posible efecto no proporcional de HR asociado con la inmunoterapia, se realizaron 2 análisis de sensibilidad: 1) *weighted log-rank test with parameter (0,1)* y 2) *the restricted mean survival time (RMST) method*. También se evaluó el posible efecto del entrecruzamiento con métodos como *Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) model*, *two stage model*, etc. El análisis de sensibilidad se realizó para la SLP, TRO y DOR.

- **Cálculo de tamaño muestral:** El estudio planificó aleatorizar a 825 sujetos. Se formularon 14 hipótesis diferentes incluyendo SLP y SG.

Supervivencia libre de progresión:

H1: Superioridad de pembrolizumab vs tratamiento estándar, para SLP en población con CPS PD-L1≥20

H2: Superioridad de *pembrolizumab* vs a tratamiento estándar, para SLP en la población con CPS PD-L1≥1.

H3: Superioridad de *pembrolizumab* vs. tratamiento estándar, para SLP en la población global.

H4: Superioridad de *pembrolizumab* combo vs. tratamiento estándar, para SLP en población con CPS PD-L1≥20.

H5: Superioridad de *pembrolizumab* combo vs. tratamiento estándar para SLP en la población con CPS PD-L1≥1.

H6: Superioridad de *pembrolizumab* combo vs. tratamiento estándar, para SLP en la población global.

Supervivencia global:

H7: Superioridad de *pembrolizumab* vs. tratamiento estándar, para SG en población con CPS PD-L1≥20.

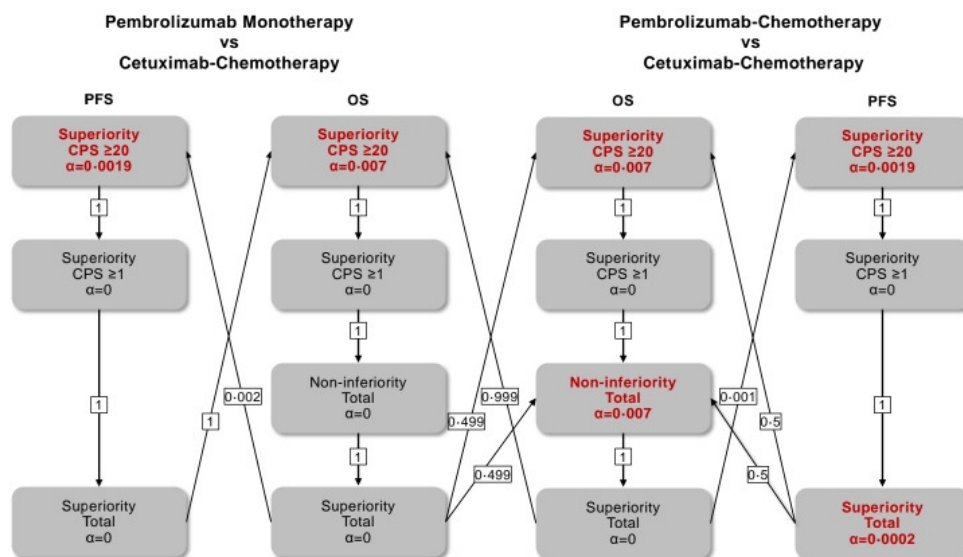
H8: Superioridad de *pembrolizumab* vs. tratamiento estándar, para SG en la población con CPS PD-L1≥1.

H9: No inferioridad de *pembrolizumab* vs. tratamiento estándar, para SG en la población global.

H10: Superioridad de *pembrolizumab* vs. tratamiento estándar, para SG en la población global.

H11: Superioridad de *pembrolizumab* combo vs tratamiento estándar, para SG en población con CPS PD-L1≥20.

H12: Superioridad de pembrolizumab combo vs tratamiento estándar, para SG en la población con CPS PDL1≥1.
H13: No inferioridad de pembrolizumab combo vs tratamiento estándar, para SG en la población global.
H14: Superioridad de pembrolizumab combo vs tratamiento estándar, para SG para la población global.



Las hipótesis H1, H4 y H6 referentes a SLP y H7, H11 y H13 referentes a SG se testaron en paralelo. Las 8 hipótesis restantes se testaron si se confirmaron previamente las anteriores. Pembrolizumab monoterapia y pembrolizumab combo fueron considerados eficaces si fueron superiores al tratamiento estándar en SG o SLP en algunas de las poblaciones preespecificadas; o si fueron no inferiores en la población global.

		Pembrolizumab	Pembrolizumab+QT
Se espera una mediana de SLP de 6 meses en cetuximab+QT			
SLP	CPS >20	Potencia 90%; HR 0,58; alfa de 0,0019 y 237 eventos	
	CPS >1	Potencia 98,6%; HR 0,59; alfa de 0,0019 y 378 eventos	
	Total	Potencia 99,6%; HR 0,60; alfa de 0,0019 y 474 eventos	Potencia 97,7%; HR 0,60; alfa de 0,0002 y 474 eventos
Se espera una mediana de SG de 10 meses en cetuximab+QT			
SG	CPS >20	Potencia 90,5%; HR 0,60; alfa de 0,007 y 222 eventos	
	CPS >1	Potencia 93,4%; HR 0,65; alfa de 0,007 y 359 eventos	
	Total	Potencia 87,85%; HR 0,85 (no inferioridad 1,2); alfa de 0,007 y 455 eventos; potencia 90,4%; HR 0,70; alfa 0,007 y 455 eventos	

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Población	Pembrolizumab monoterapia	Tratamiento estándar	Diferencia, HR
Supervivencia global, mediana (IC95%)	POBLACIÓN ITT	Análisis final		
		N=301	N=300	HR 0,83 (0,70 - 0,99) p=0,01985 No inferioridad (HR=1,2)
		11,5 meses (10,3 -13,4)	10,7 meses (9,3 - 11,7)	
	PD-L1 CPS ≥20	Segundo análisis intermedio (n=255)		
		N=133	N=122	4,2 meses HR 0,61 (0,45 - 0,83) p=0,0007
		14,9 meses (11,6 -21,5)	10,7 meses (8,8 -12,8)	
Análisis final				

		N=133	N=122	4,1 meses HR 0,58 (0,44 - 0,78) p=0,0001
		14,8 meses (11,5 - 20,6)	10,7 meses (8,8 - 12,8)	
	Segundo análisis intermedio (n=512)			
	PD-L1 CPS ≥1	N=257	N=255	2,0 meses HR 0,78 (0,64 - 0,96) p=0,0086
		12,3 meses (10,8 - 14,9)	10,3 meses (9,0 - 11,5)	
		Análisis final		
		N=257	N=255	2,0 meses HR 0,74 (0,61 - 0,90) p=0,00133
		12,3 meses (10,8 - 14,3)	10,3 meses (9,0 - 11,5)	
	Población	Pembrolizumab combo	Tratamiento estándar	Diferencia, HR
	POBLACIÓN ITT	Análisis final		
		N=281	N=278	2,3 meses HR 0,72 (0,60-0,87) p=0,00025
Supervivencia libre de progresión IC95%	PD-L1 CPS ≥20	Análisis final		
		N=126	N=110	3,7 meses HR 0,60 (0,45 - 0,82) p=0,00044
		14,7 meses (10,3 - 19,3)	11,0 meses (9,2 - 13,0)	
	PD-L1 CPS ≥1	Análisis final		
		N=242	N=235	3,2 meses HR 0,65 (0,53- 0,80) p=0,00002
		13,6 meses (10,7 - 15,5)	10,4 meses (9,1 - 11,7)	
	Población	Pembrolizumab monoterapia	Tratamiento estándar	Diferencia, HR
	POBLACIÓN ITT	N=301 2,3 meses (2,2 - 3,3)	N=300 5,2 meses (4,9 - 6,1)	1,29 (1,09 - 1,53) p=0,9983
	PD-L1 CPS ≥20	N=133 3,4 meses (3,2- 3,8)	N=122 5,3 meses (4,8 - 6,3)	0,99 (0,76 a 1,29) p=0,46791
	PD-L1 CPS ≥1	N=257 3,2 meses (2,2 - 3,4)	N=255 5,0 meses (4,8 - 6,0)	1,13 (0,96 -1,9) p=0,8958
	Población	Pembrolizumab combo	Tratamiento estándar	Diferencia, HR
	POBLACIÓN ITT	N=281 4,9 meses (4,7 - 6,1)	N=278 5,1 meses (4,9 - 6,1)	0,93 (0,78 - 1,11) p=0,21211
	SUBGRUPO PD-L1 CPS ≥20	N=126 5,8 meses (4,7 - 7,6)	N=110 5,3 meses (4,9 - 6,3)	0,76 (0,58 -1,01) p=0,02951
	SUBGRUPO PD-L1 CPS ≥1	N=242 5,1 meses (4,7 - 6,2)	N=235 5,0 meses (4,8 - 6,0)	0,84 (0,69 - 1,02) p=0,03697

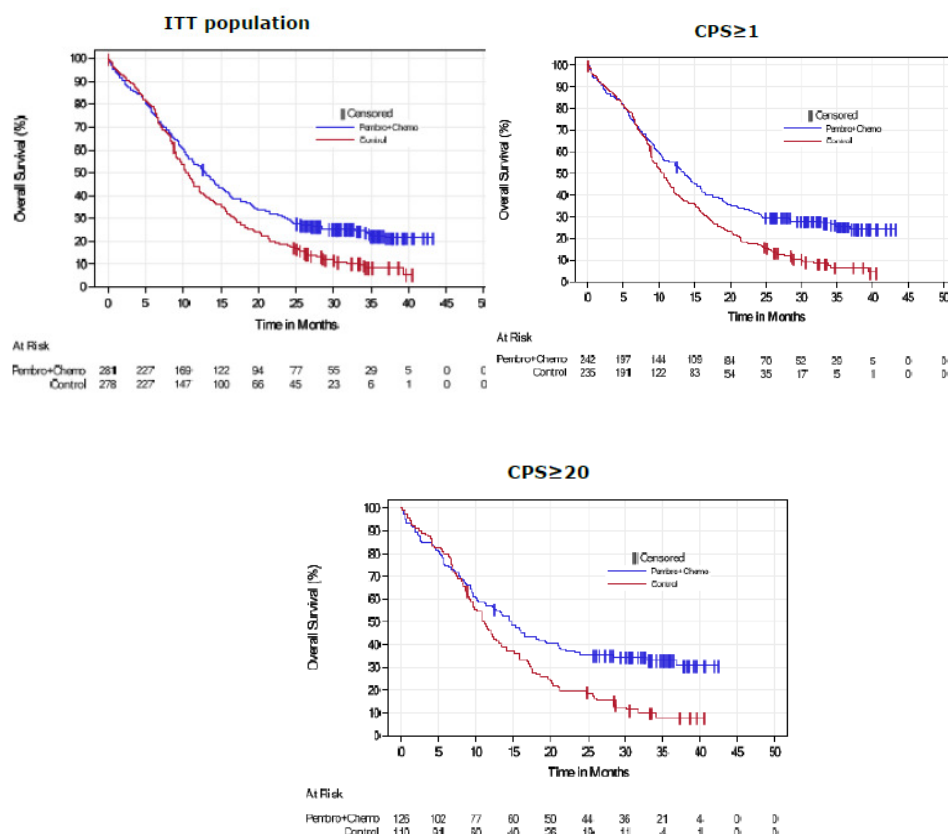
Los resultados de eficacia incluidos inicialmente en el EPAR, corresponden al segundo análisis intermedio (IA2) de este estudio, que fue un análisis basado en el tiempo, realizado aproximadamente 38 meses después del inicio del estudio (corte de datos el 13 de junio de 2018) y en el que todos los participantes fueron seguidos durante al menos 17 meses. Durante el procedimiento, el promotor proporcionó los datos del análisis final (AF) realizado a los 44 meses del inicio del estudio (corte de datos el 25 de febrero de 2019). En el AF, solo las hipótesis H10, H11 y H12 fueron testadas para la significación estadística y los valores correspondientes de p utilizados para la inferencia estadística.

PEMBROLIZUMAB COMBO vs TRATAMIENTO ESTANDAR

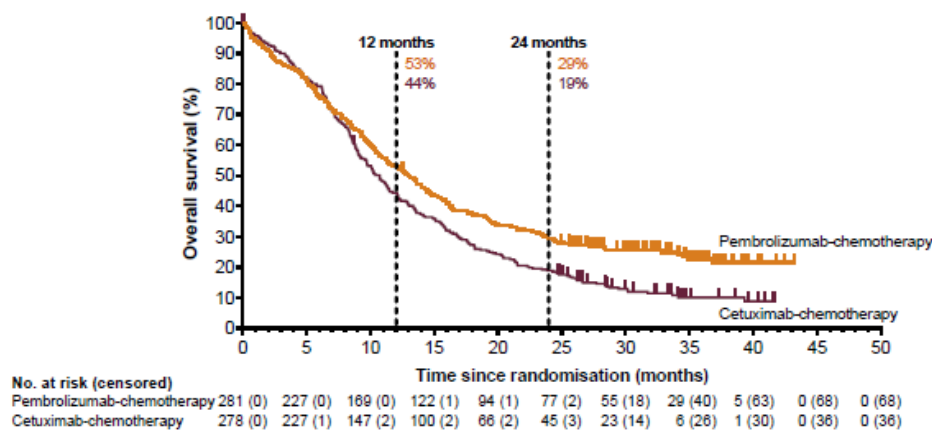
Variables primarias

1) Supervivencia global

En el IA2, en la población por intención de tratar, el tratamiento con pembrolizumab combo produjo incremento de SG con respecto al tratamiento estándar (HR 0,77; IC95%: 0,63-0,93; $p = 0,00335$). Los resultados de SG del AF confirmaron los resultados del IA2 (HR 0,72; IC95%: 0,60-0,87; $p=0,00025$). En los pacientes cuyos tumores expresaron CPS $\geq$ 1 o CPS $\geq$ 20, también se demostró en el AF una diferencia a favor de pembrolizumab combo. En general, las estimaciones puntuales de HR de SG mejoraron en comparación con el IA2 en las 3 poblaciones.



Supervivencia Global en las poblaciones ITT, CPS $\geq$ 1 y CPS $\geq$ 20, análisis final (figuras del EPAR)^[3]



Supervivencia Global a los 12 y 24 meses para la ITT. Burtness Bet al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048). Lancet 2019;394 (10212):1915-1928 (Figura del Apéndice)^[24].

El análisis de sensibilidad RMST, con los datos de seguimiento a 24 meses, mostró que el incremento en SG de pembrolizumab combo frente al tratamiento estándar parecía incrementarse con el tiempo, tanto en la población ITT como en la CPS ≥ 1 .

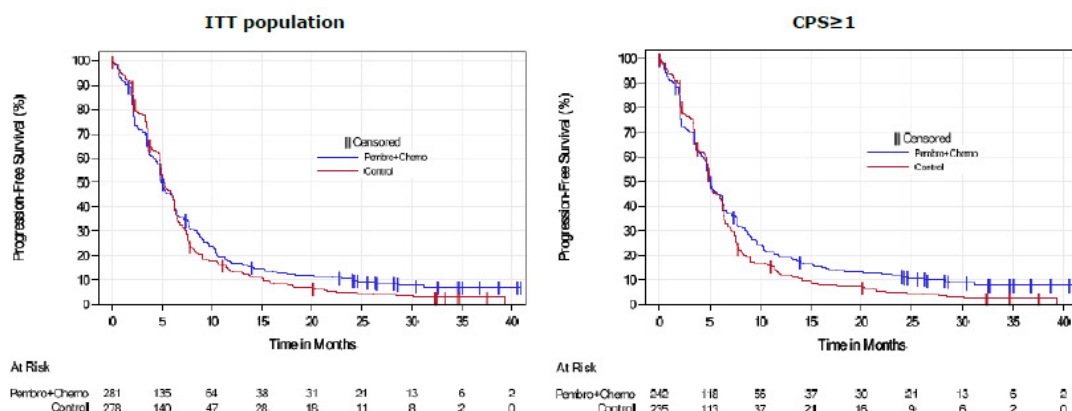
	Pembrolizumab + Chemotherapy (N=281)		Cetuximab + Chemotherapy (N=278)		Difference (95% CI) vs. Control
	Number of Events	RMST	Number of Events	RMST	
RMST based on 3 months of follow up	37	2.78	29	2.83	-0.04 (-0.15, 0.06)
RMST based on 6 months of follow up	68	5.26	58	5.35	-0.09 (-0.35, 0.17)
RMST based on 9 months of follow up	99	7.37	114	7.42	-0.05 (-0.49, 0.39)
RMST based on 12 months of follow up	132	9.12	155	8.94	0.18 (-0.45, 0.81)
RMST based on 15 months of follow up	158	10.6	176	10.1	0.47 (-0.35, 1.28)
RMST based on 18 months of follow up	175	11.8	201	11.0	0.73 (-0.27, 1.73)
RMST based on 24 months of follow up	193	13.8	217	12.4	1.38 (0.05, 2.72)

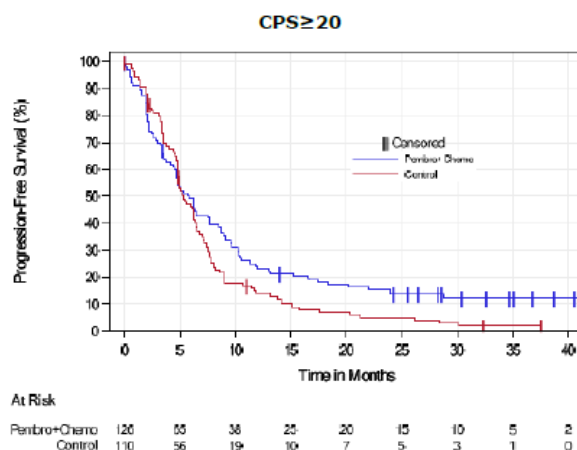
RMST: Restricted mean survival time.
(Database Cutoff Date: 13JUN2018).

Supervivencia Global según el método RSMT (Tabla del EPAR)^[3]

2) Supervivencia libre de progresión

No se observó ninguna diferencia de SLP con la utilización de pembrolizumab (no fue estadísticamente significativa para la ITT, ni para CPS ≥ 20 , no fue testada para CPS ≥ 1), como puede observarse en el solapamiento de las curvas. La SLP no fue testada en el AF, tal como estaba especificado en el protocolo.





Supervivencia libre de Progresión en las poblaciones ITT, CPS ≥ 1 y CPS ≥ 20, análisis AI2 (figuras del EPAR)^[3]

Los resultados del análisis de sensibilidad utilizando el método RSMT se exponen en la siguiente tabla:

	Pembrolizumab + Chemotherapy (N=281)		Cetuximab + Chemotherapy (N=278)		Difference (95% CI) vs. Control
	Number of Events	RMST	Number of Events	RMST	
RMST based on 3 months of follow up	80	2.61	61	2.70	-0.09 (-0.21, 0.03)
RMST based on 6 months of follow up	152	4.30	150	4.48	-0.18 (-0.49, 0.13)
RMST based on 9 months of follow up	200	5.31	215	5.31	-0.00 (-0.48, 0.47)
RMST based on 12 months of follow up	226	5.94	233	5.77	0.17 (-0.45, 0.78)
RMST based on 15 months of follow up	232	6.41	240	6.09	0.31 (-0.42, 1.05)
RMST: Restricted mean survival time. (Database Cutoff Date: 13JUN2018).					

Supervivencia libre de Progresión en la ITT según el método RSMT (Tabla del EPAR)^[3]

Variables secundarias

1) Tasa de respuesta objetiva

Los resultados obtenidos de TRO confirmados por el Comité BIRC, según RECIST 1.1 se exponen en la siguiente tabla (corresponden al análisis IA2).

Treatment	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. Control	
				Estimate (95% CI) [†]	p-Value ^{††}
Pembrolizumab + Chemotherapy	281	100	35.6 (30.0,41.5)	-0.8 (-8.7,7.2)	0.5740
Cetuximab + Chemotherapy	278	101	36.3 (30.7,42.3)		
BICR = Blinded Independent Central Review					
Responses are based on BICR assessments per RECIST 1.1 with confirmation.					
[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ECOG (0 vs. 1), HPV status (Positive vs. Negative) and PD-L1 status (Strongly Positive , Not Strongly Positive); in case the event count in on stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG->HPV status->PD-L1 status until event count in every stratum is >=5; if no subjects are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.					
^{††} One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.					
Database Cutoff Date: 13JUN2018.					

Tasa de respuesta objetiva en la ITT (tabla del EPAR)^[3]

En la siguiente tabla se exponen los datos de la mejor respuesta objetiva obtenida en el estudio para cada una de los grupos:

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Cetuximab + Chemotherapy	
	n	(%)	n	(%)
Number of Subjects in Population	281		278	
Complete Response (CR)	17	(6.0)	8	(2.9)
Partial Response (PR)	83	(29.5)	93	(33.5)
Objective Response (CR+PR)	100	(35.6)	101	(36.3)
Stable Disease (SD)	78	(27.8)	94	(33.8)
Progressive Disease (PD)	48	(17.1)	34	(12.2)
Non-CR/Non-PD (NN)	13	(4.6)	9	(3.2)
Not Evaluable (NE)	5	(1.8)	2	(0.7)
No Assessment	37	(13.2)	38	(13.7)

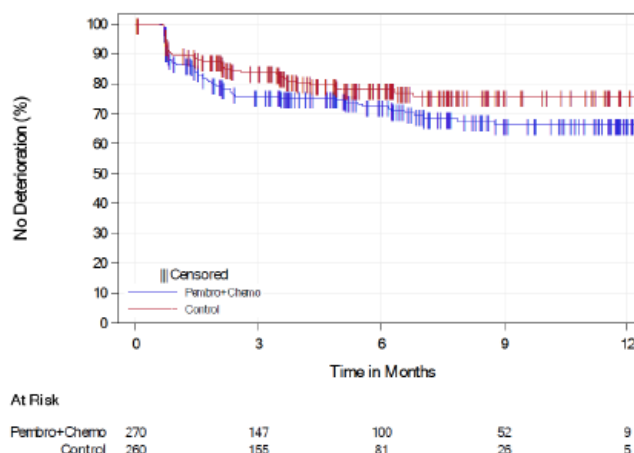
BICR = Blinded Independent Central Review
Responses are based on BICR assessments per RECIST 1.1 with confirmation.
Database Cutoff Date: 13JUN2018

Tasa de la mejor respuesta objetiva en la ITT (tabla del EPAR)^[3]

No se observó diferencia en la TRO, que fue de alrededor del 35% en ambos grupos, aunque con pembrolizumab combo se observó un mayor número de RC (6% vs 3%, siendo en la población CPS $\geq$ 20 del 9%). Por el contrario, se detectó un incremento de 5% de PE como mejor respuesta en el grupo de pembrolizumab combo. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue similar.

2) Tiempo de deterioro de la calidad de vida

Un total de 270 participantes del grupo de pembrolizumab combo y 260 del grupo de tratamiento estándar completaron el cuestionario de calidad EORTC QLQ-C30. En esta población, se obtuvo un HR= 1,37 (95% CI: 0,94-2,00) en el EORTC QLQ-C30 global health status/QoL score cuando se comparó pembrolizumab combo con el tratamiento estándar, no existiendo diferencia entre ambos tratamientos.



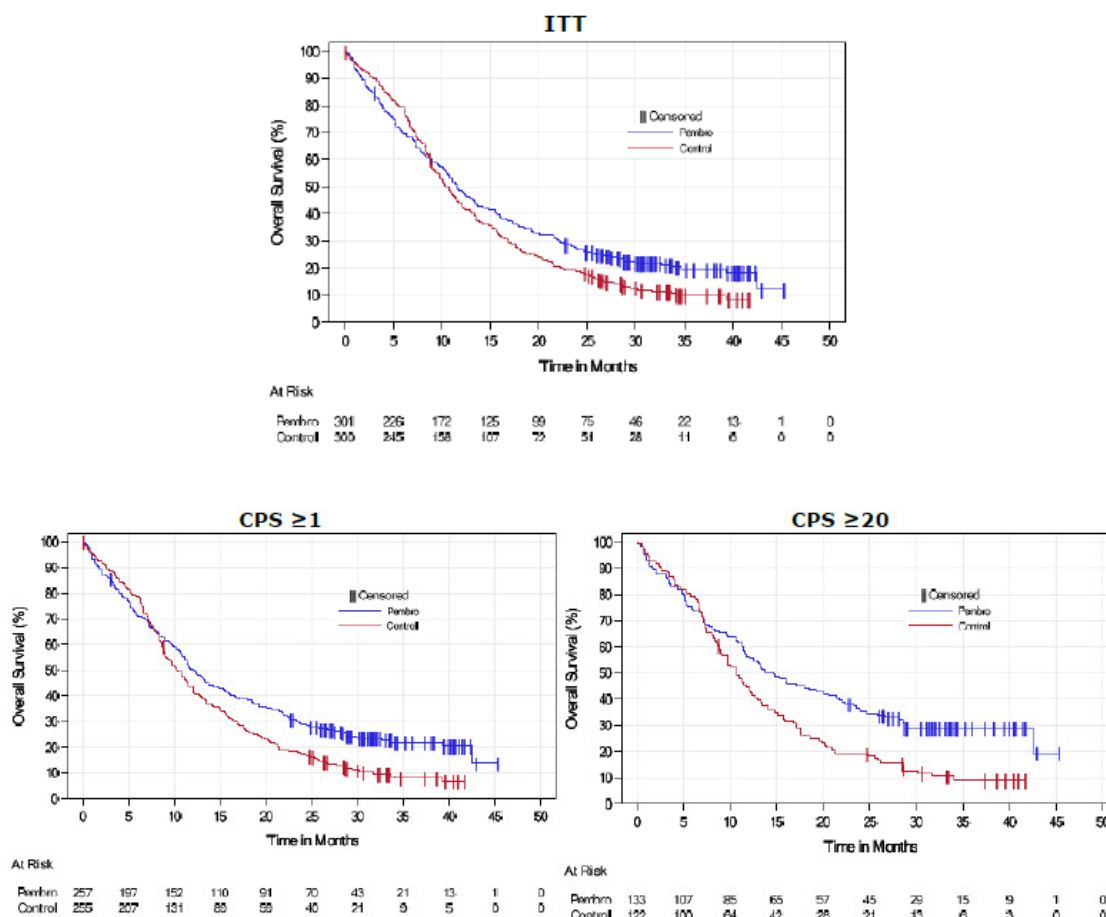
Tiempo hasta deterioro de la calidad de vida según escala EORTC QLQ-C30 global health status/QoL (figura del EPAR)^[3]

PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA vs TRATAMIENTO ESTANDAR

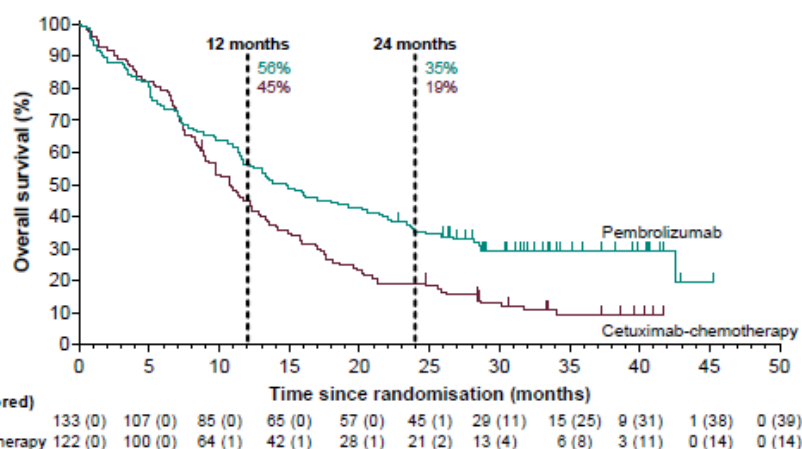
1) Supervivencia global

En el AF de la población por intención de tratar, se demostró la no inferioridad para el grupo tratado con pembrolizumab monoterapia (HR:0,83; IC95%:0,70-0,99; p=0,01985), según un delta de 1,2 para el HR. En la población de pacientes cuyos tumores expresaban CPS $\geq$ 1 o CPS $\geq$ 20, se confirmó en el AF los resultados de superioridad de pembrolizumab monoterapia observados en AI2 ([CPS $\geq$ 1: HR:0,78; IC95%:0,64-0,96] y [CPS $\geq$ 20: HR:0,61; IC95%:0,45-0,83]). Globalmente, las estimaciones puntuales de HR de SG mejoraron en comparación con el AI2 en las tres poblaciones.

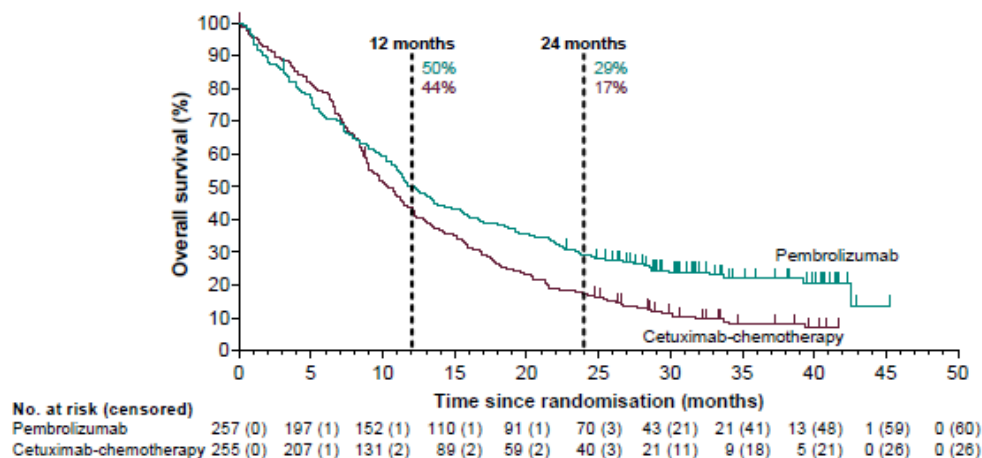
Se observa un efecto de entrecruzamiento entre las curvas al principio, hacia el octavo mes. Este entrecruzamiento parece más acusado en la población global y en la población CPS $\geq$ 1. Después del octavo mes, las curvas de KM se separan, con una diferencia a favor en los pacientes de tumores con mayor expresión de PD-L1 (diferencia en SG a los 12 meses: 5% en ITT, 7% en CPS $\geq$ 1 y 12% en CPS $\geq$ 20). Así, al inicio del tratamiento, el tratamiento con cetuximab + QT se asocia a una menor mortalidad. En los primeros 6 meses mueren 73 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 54 en el del tratamiento estándar; de estos 52 vs 27 por progresión de la enfermedad.



Supervivencia Global en las poblaciones ITT, CPS $\geq$ 1 y CPS $\geq$ 20, análisis final (figuras del EPAR)^[3]



Supervivencia Global a los 12 y 24 meses para CPS $\geq$ 20. Burtne 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). Lancet 2019;394 (10212):1915-1928 (Figura del Apéndice)^[24]



Supervivencia Global a los 12 y 24 meses para CPS $\geq$ 1. Burtne 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). Lancet 2019; 394 (10212):1915-1928 (Figura del Apéndice)^[24]

El análisis de sensibilidad RMST, basados en un seguimiento >24 meses, solo en la población CPS $\geq$ 20, estimó que el beneficio de pembrolizumab monoterapia frente al tratamiento estándar se incrementa con el tiempo.

	Pembrolizumab (N=301)		Cetuximab + Chemotherapy (N=300)		Difference (95% CI) vs. Control
	Number of Events	RMST	Number of Events	RMST	
RMST based on 3 months of follow up	45	2.76	30	2.84	-0.07 (-0.17, 0.02)
RMST based on 6 months of follow up	90	5.08	62	5.37	-0.29 (-0.54, -0.03)
RMST based on 9 months of follow up	120	7.03	125	7.43	-0.40 (-0.83, 0.04)
RMST based on 12 months of follow up	152	8.69	166	8.94	-0.25 (-0.88, 0.37)
RMST based on 15 months of follow up	172	10.0	191	10.1	-0.07 (-0.88, 0.73)
RMST based on 18 months of follow up	189	11.2	217	11.1	0.17 (-0.81, 1.15)
RMST based on 24 months of follow up	206	13.2	233	12.4	0.76 (-0.56, 2.08)

RMST: Restricted mean survival time.
(Database Cutoff Date: 13JUN2018).

Supervivencia Global en la ITT según el método RSMT (Tabla del EPAR)^[3]

	Pembrolizumab (N=257)		Cetuximab + Chemotherapy (N=255)		Difference (95% CI) vs. Control
	Number of Events	RMST	Number of Events	RMST	
RMST based on 3 months of follow up	36	2.77	29	2.82	-0.05 (-0.16, 0.05)
RMST based on 6 months of follow up	73	5.13	54	5.33	-0.20 (-0.48, 0.08)
RMST based on 9 months of follow up	96	7.14	110	7.37	-0.23 (-0.71, 0.24)
RMST based on 12 months of follow up	125	8.86	143	8.86	0.00 (-0.67, 0.68)
RMST based on 15 months of follow up	143	10.3	164	10.0	0.26 (-0.61, 1.14)
RMST based on 18 months of follow up	154	11.5	186	10.9	0.58 (-0.49, 1.65)
RMST based on 24 months of follow up	171	13.6	200	12.2	1.35 (-0.08, 2.78)

RMST: Restricted mean survival time.
(Database Cutoff Date: 13JUN2018).

Supervivencia Global en CPS $\geq$ 1 según el método RSMT (Tabla del EPAR)^[3]

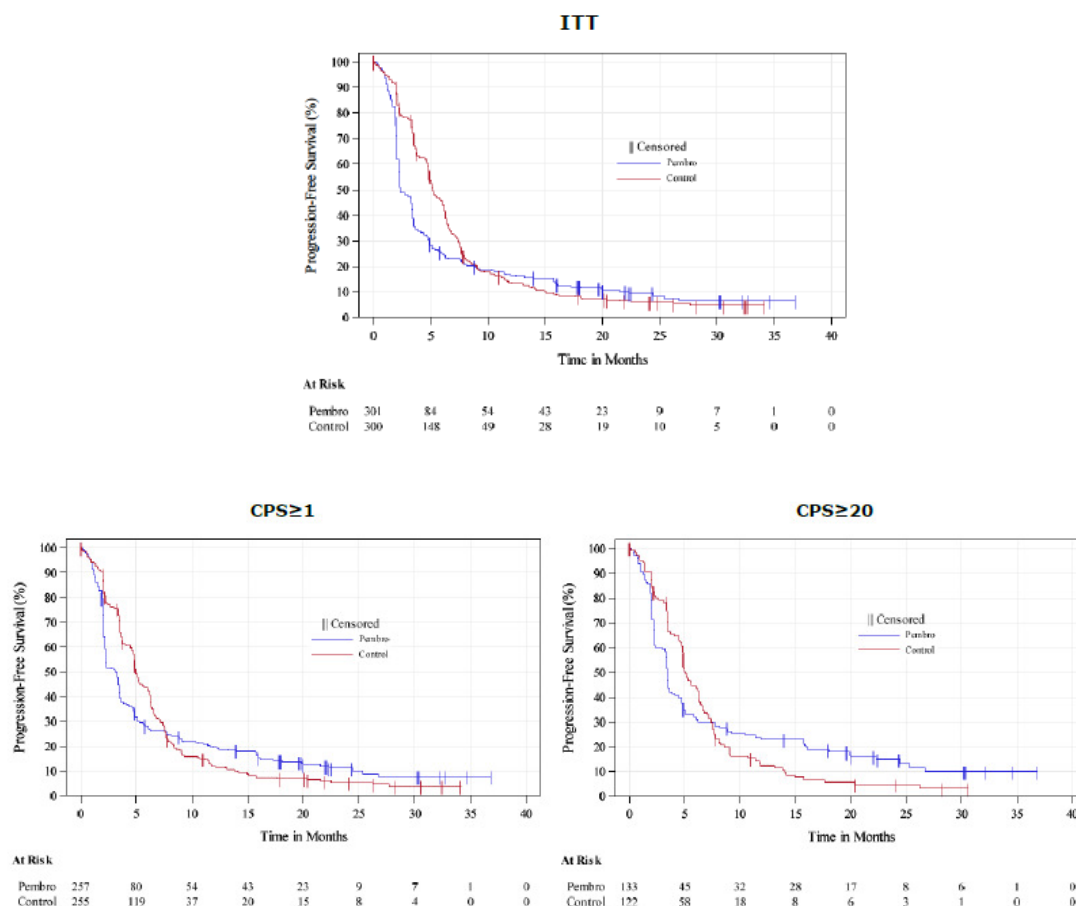
	Pembrolizumab (N=133)		Cetuximab + Chemotherapy (N=122)		Difference (95% CI) vs. Control
	Number of Events	RMST	Number of Events	RMST	
RMST based on 3 months of follow up	16	2.78	13	2.83	-0.05 (-0.20, 0.10)
RMST based on 6 months of follow up	33	5.22	25	5.35	-0.13 (-0.52, 0.26)
RMST based on 9 months of follow up	45	7.33	51	7.41	-0.09 (-0.75, 0.58)
RMST based on 12 months of follow up	57	9.22	67	8.95	0.27 (-0.68, 1.22)
RMST based on 15 months of follow up	66	10.8	79	10.1	0.70 (-0.53, 1.93)
RMST based on 18 months of follow up	71	12.2	89	11.1	1.20 (-0.31, 2.71)
RMST based on 24 months of follow up	79	14.8	93	12.4	2.34 (0.29, 4.39)

RMST: Restricted mean survival time.
(Database Cutoff Date: 13JUN2018).

Supervivencia Global en CPS $\geq$ 20 según el método RSMT (Tabla del EPAR)^[3]

2) Supervivencia libre de progresión

No se observó una mejora estadísticamente de la SLP en los pacientes tratados con pembrolizumab monoterapia cuyos tumores expresaban CPS $\geq$ 20, además el valor de SLP en CPS $\geq$ 1 y en la ITT no fueron testados según la estrategia de multiplicidad.



Supervivencia libre de Progresión en las poblaciones ITT, CPS $\geq$ 1 y CPS $\geq$ 20, análisis IA2 (figuras del EPAR)^[3]

Variables secundarias

1) Tasa de respuesta objetiva

Los resultados obtenidos de TRO confirmados por un Comité Independiente de forma ciega (BIRC) según RECIST 1.1. se exponen en la siguiente tabla (corresponden al análisis IA2).

Treatment	N	Number of Objective Responses	Objective Response Rate (%) (95% CI)	Difference in % vs. Control	
				Estimate (95% CI) [†]	p-Value ^{††}
Pembrolizumab	301	51	16.9 (12.9,21.7)	-19.0 (-25.8,-12.1)	1.0000
Cetuximab + Chemotherapy	300	108	36.0 (30.6,41.7)		

BIRC = Blinded Independent Central Review
Responses are based on BIRC assessments per RECIST 1.1 with confirmation.
[†]Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ECOG (0 vs. 1), HPV status (Positive vs. Negative) and PD-L1 status (Strongly Positive, Not Strongly Positive); in case the event count in on stratum is <5, stratification factors will be eliminated in the order of ECOG→HPV status→PD-L1 status until event count in every stratum is $\geq$ 5; if no subjects are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.
^{††} One-sided p-value for testing. H0: difference in % = 0 versus H1: difference in % > 0.
Database Cutoff Date: 13JUN2018.

Tasa de respuesta objetiva en la ITT (tabla del EPAR)^[3]

En la siguiente tabla se exponen los datos de la mejor respuesta objetiva obtenida en el estudio para cada una de las ramas:

	Pembrolizumab		Cetuximab + Chemotherapy	
	n	(%)	n	(%)
Number of Subjects in Population	301		300	
Complete Response (CR)	14	(4.7)	8	(2.7)
Partial Response (PR)	37	(12.3)	100	(33.3)
Objective Response (CR+PR)	51	(16.9)	108	(36.0)
Stable Disease (SD)	82	(27.2)	101	(33.7)
Progressive Disease (PD)	122	(40.5)	38	(12.7)
Non-CR/Non-PD (NN)	14	(4.7)	11	(3.7)
Not Evaluable (NE)	6	(2.0)	2	(0.7)
No Assessment	26	(8.6)	40	(13.3)

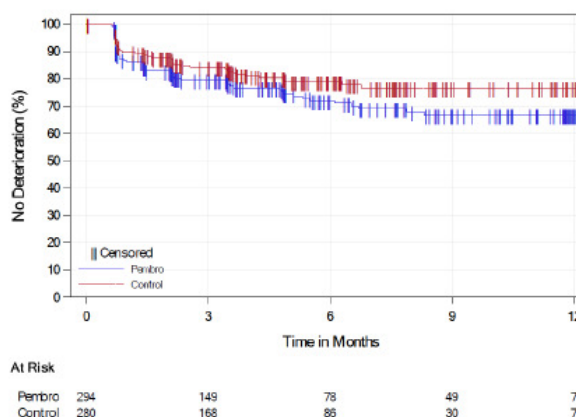
BICR = Blinded Independent Central Review
Responses are based on BICR assessments per RECIST 1.1 with confirmation.
Database Cutoff Date: 13JUN2018

Tasa de la mejor respuesta objetiva en la ITT (tabla del EPAR)^[3]

Aunque con unos ligeramente mejores resultados en pacientes con tumores con niveles de expresión más altos de PD-L1, las TRO fueron peores en los pacientes tratados con pembrolizumab monoterapia (TRO en la población ITT: 17% vs 36%). La mediana de tiempo hasta la respuesta fue similar en ambos grupos de tratamiento (2,1 meses).

2) Tiempo de deterioro de la calidad de vida (TTD)

Un total de 294 participantes del grupo de pembrolizumab monoterapia y 280 del grupo de tratamiento estándar completaron el cuestionario de calidad EORTC QLQ-C30. En esta población, se obtuvo un HR= 1,38 (IC95%:0,95-2,00) en el EORTC QLQ-C30 global health status/QoL score cuando se comparó pembrolizumab monoterapia con el tratamiento estándar.



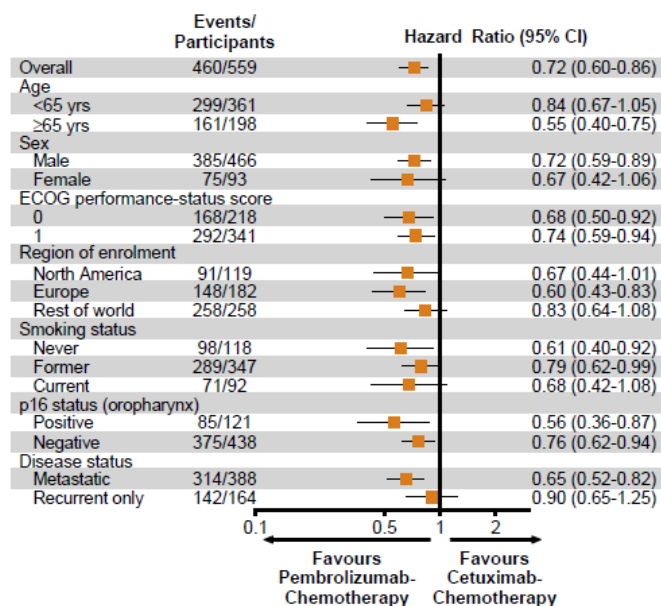
Tiempo hasta deterioro de la calidad de vida según escala EORTC QLQ-C30 global health status/QoL (figura del EPAR)^[3]

Análisis de subgrupos

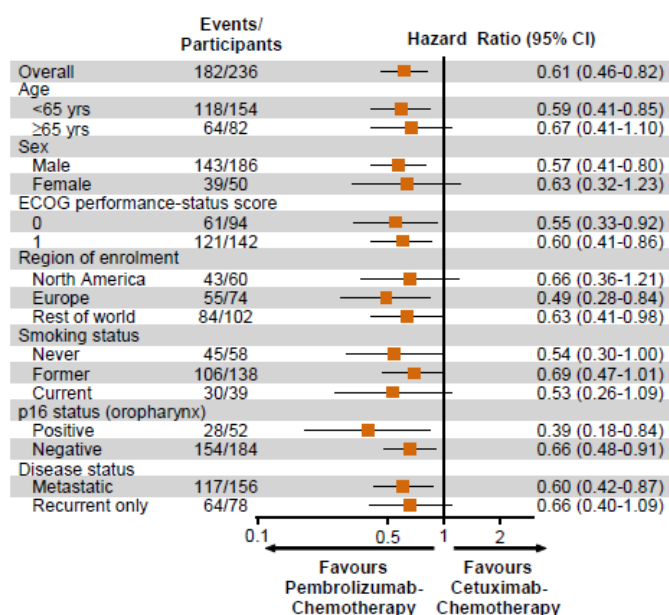
Se realizó un análisis de subgrupos de las variables principales (SG y SLP) de las siguientes variables: factores de estratificación, expresión de PD-L1, edad, sexo, raza, región geográfica, status fumador y situación clínica de la enfermedad.

PEMBROLIZUMAB COMBO vs TRATAMIENTO ESTANDAR

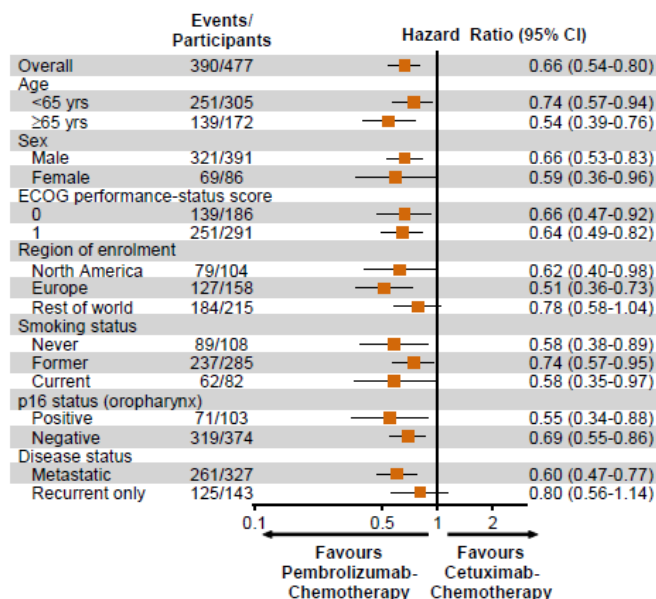
1) Supervivencia Global



Análisis de subgrupos SG en la ITT (análisis final). Burtneß 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). Lancet 2019;394 (10212):1915-1928 (Figura del Apéndice)^[24]



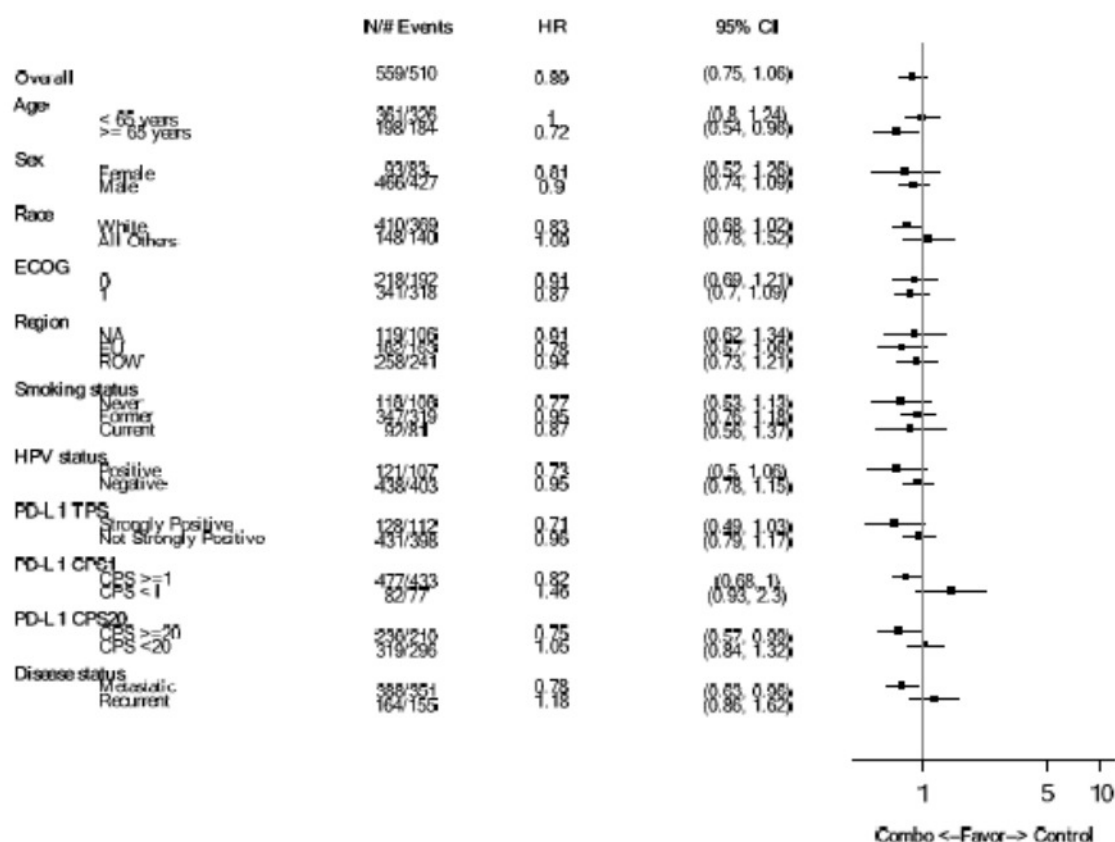
Análisis de subgrupos SG en CPS≥20 (análisis final). Burtneß et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048). Lancet 2019;394 (10212):1915-1928 (Figura del Apéndice)^[24]



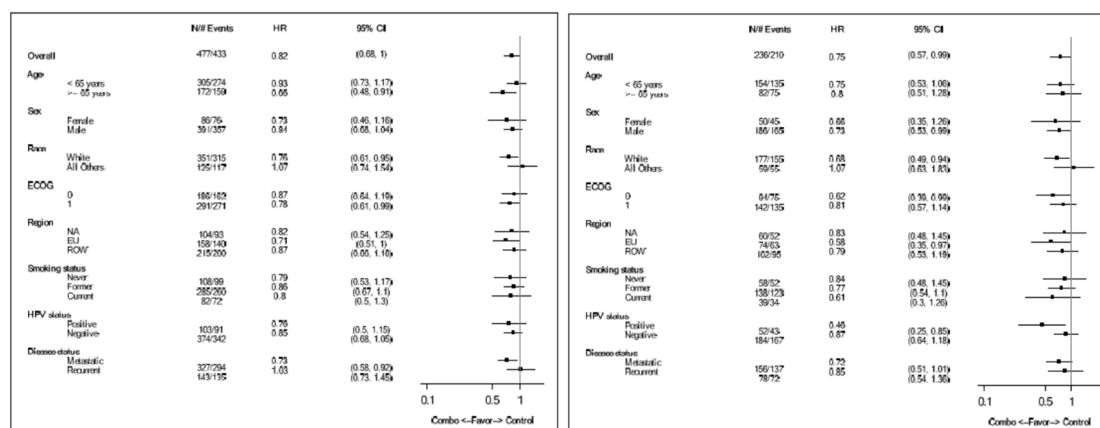
Análisis de subgrupos SG en CPS≥1 (análisis final). Burtne et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048). Lancet 2019;394 (10212):1915-1928 (Figura del Apéndice)^[24]

2) Supervivencia libre de progresión

ITT

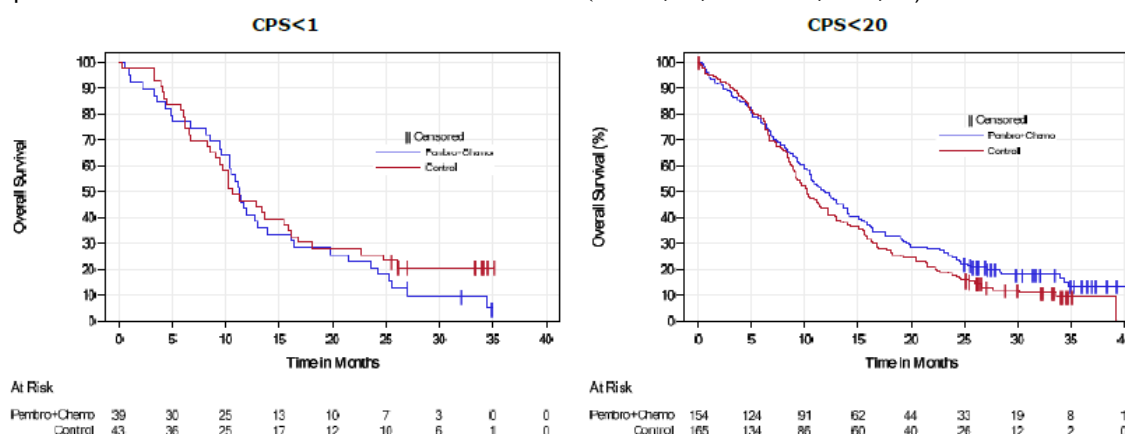


Análisis de subgrupos SLP en la ITT, análisis final (Figura EPAR)^[3]

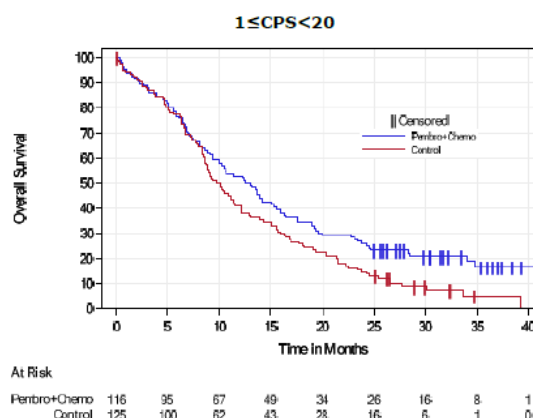


Análisis de subgrupos SLP en CPS $\geq$ 1 y CPS $\geq$ 20, análisis final (Figura EPAR)^[3]

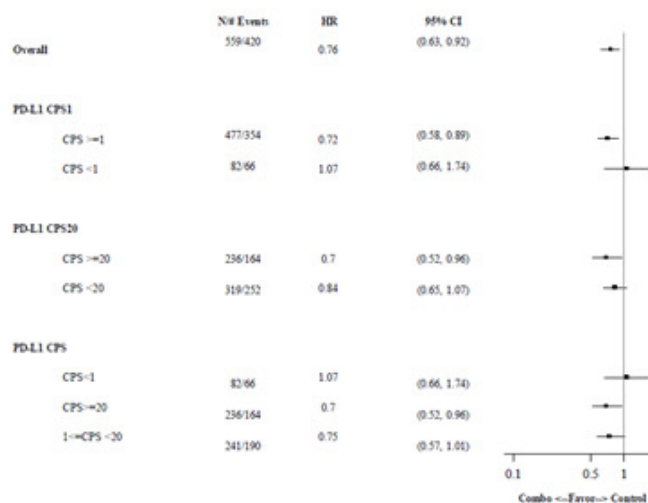
Se solicitó al promotor del ensayo un análisis exploratorio de acuerdo a la expresión de PD-L1 y con los siguientes puntos de corte: CPS<1, CPS 1-19 (1 $\leq$ CPS<20) y CPS $\geq$ 20. Basados en los datos proporcionados la mayor incertidumbre recae sobre el subgrupo de pacientes con tumores PD-L1 negativos que representan el 15% de los participantes del estudio. En este subgrupo, no se observó una diferencia en SG (HR=1,49), con curvas de K-M que se superponen completamente y con una SLP claramente negativa (HR=1,49). La tasa de respuesta es menor con pembrolizumab combo que con el régimen estándar (TRO 30,8% vs 39,5%). En el análisis final, se observa incluso un empeoramiento en los resultados obtenidos en SG (HR=1,21; IC95%:0,76-1,94).



Supervivencia global en CPS<1 y CPS $\geq$ 20. Análisis exploratorio (Figuras EPAR)^[3]



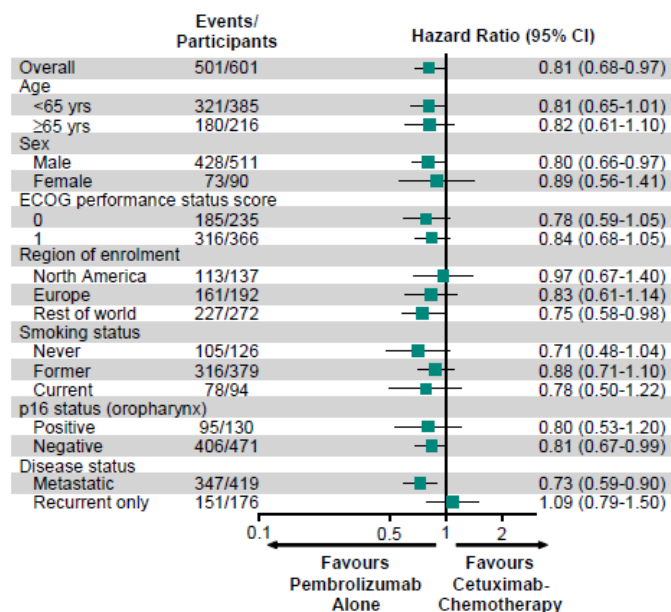
Supervivencia global en 1 $\leq$ CPS<20. Análisis exploratorio (Figuras EPAR)^[3]



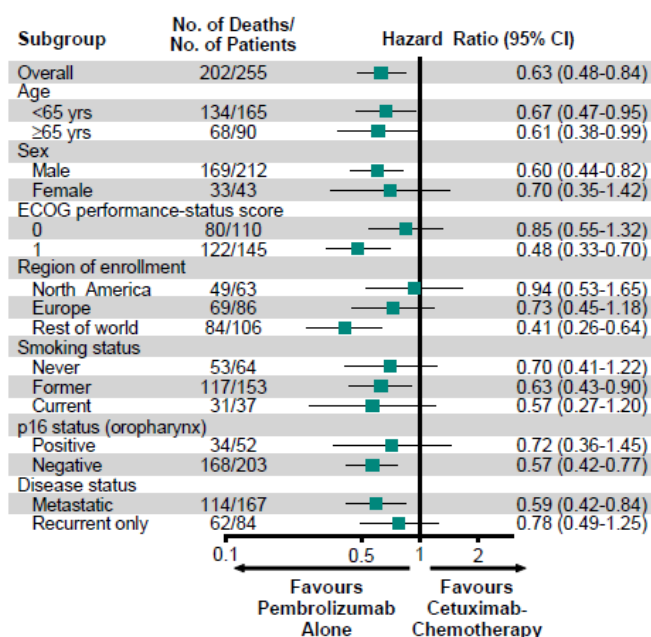
Análisis de subgrupos SG por expresión de PD-L1 en ITT, análisis IA2 (Figura del EPAR)^[3]

PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA vs TRATAMIENTO ESTANDAR

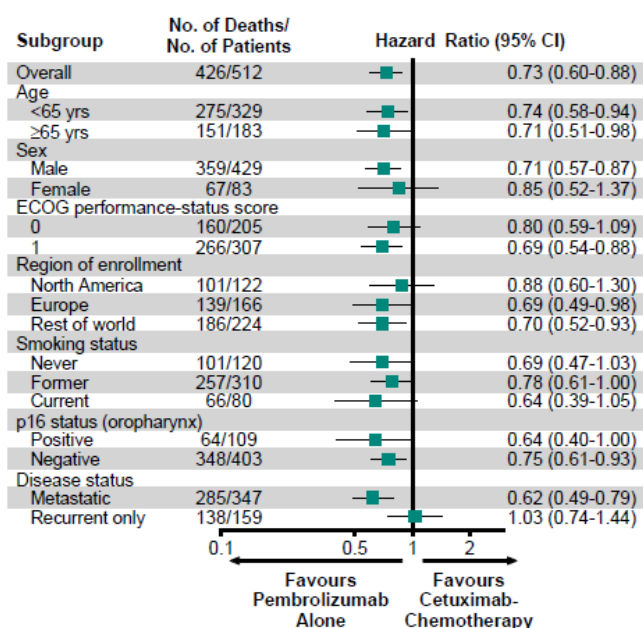
1) Supervivencia global



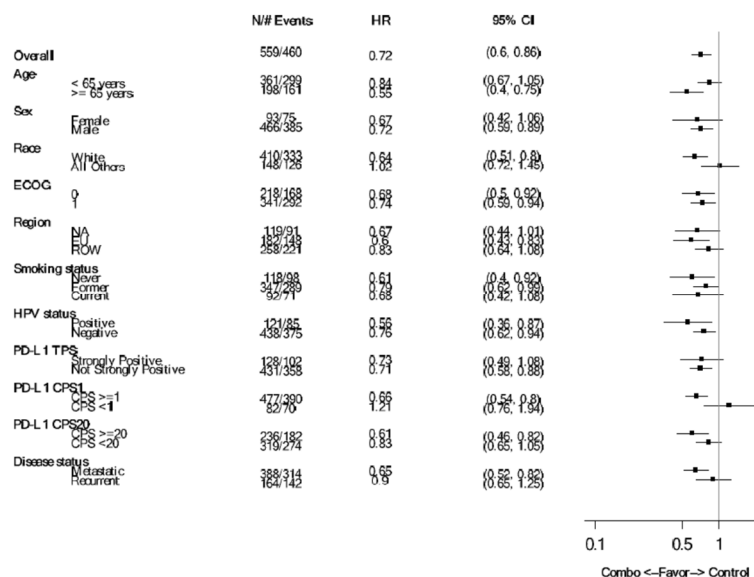
Análisis de subgrupos SG en la ITT (análisis final). Burtneß et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048). Lancet 2019;394 (10212):1915-1928 (Figura del Apéndice)^[24]



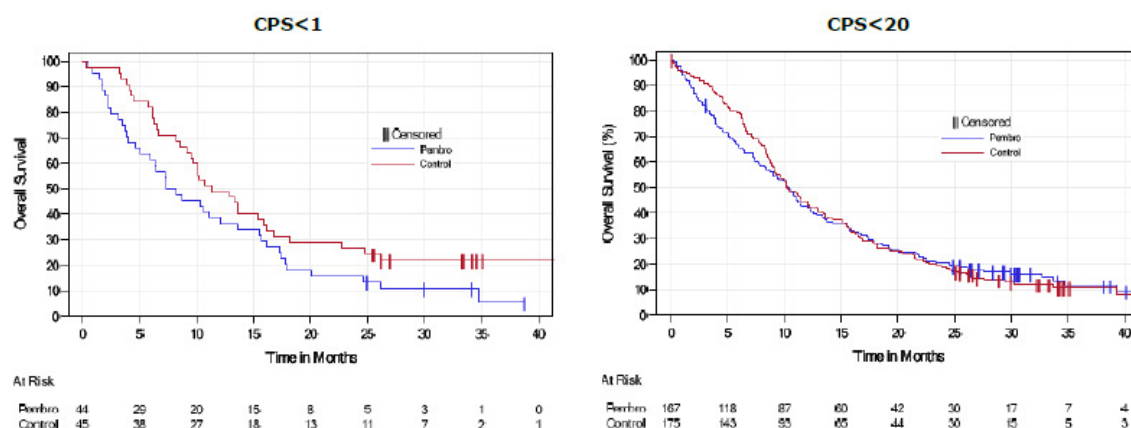
Análisis de subgrupos SG en CPS≥20 (análisis final). Burtness et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048). Lancet 2019;394 (10212):1915-1928 (Figura del Apéndice)^[24]



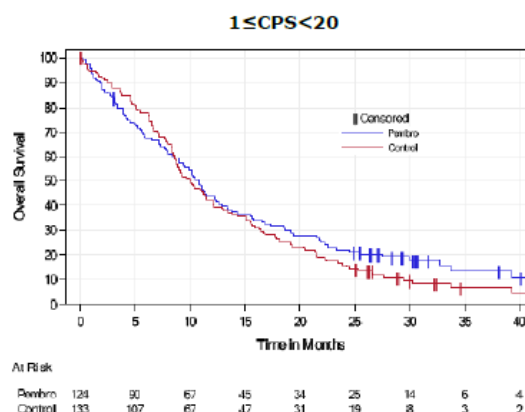
Análisis de subgrupos SG en CPS≥1 (análisis final). Burtness et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048). Lancet 2019;394 (10212):1915-1928 (Figura del Apéndice)^[24]



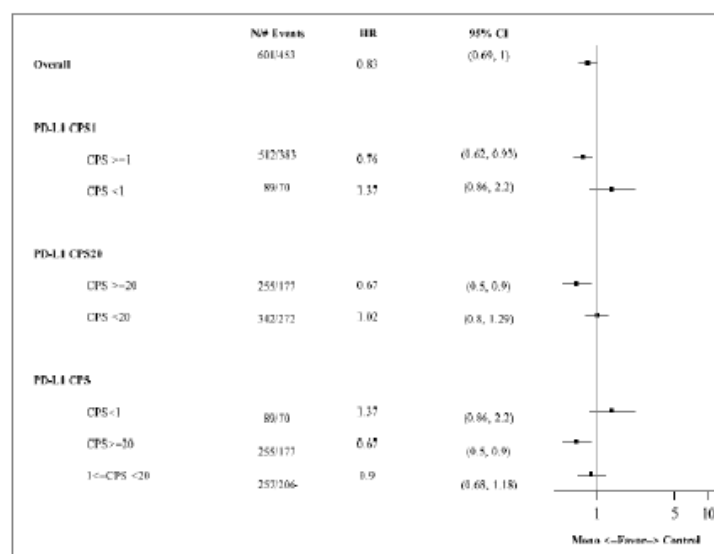
Se solicitaron al promotor resultados de SG en tres poblaciones: CPS <1, CPS <20 y 1≤CPS <20. Los resultados proporcionados se consideran exploratorios porque no habían sido adecuadamente ponderados para los tests de significación estadística, es por tanto que deben ser interpretados con precaución y considerados solo como generadores de hipótesis.



Supervivencia global en CPS<1 y CPS>20. Análisis exploratorio (Figuras EPAR)^[3]

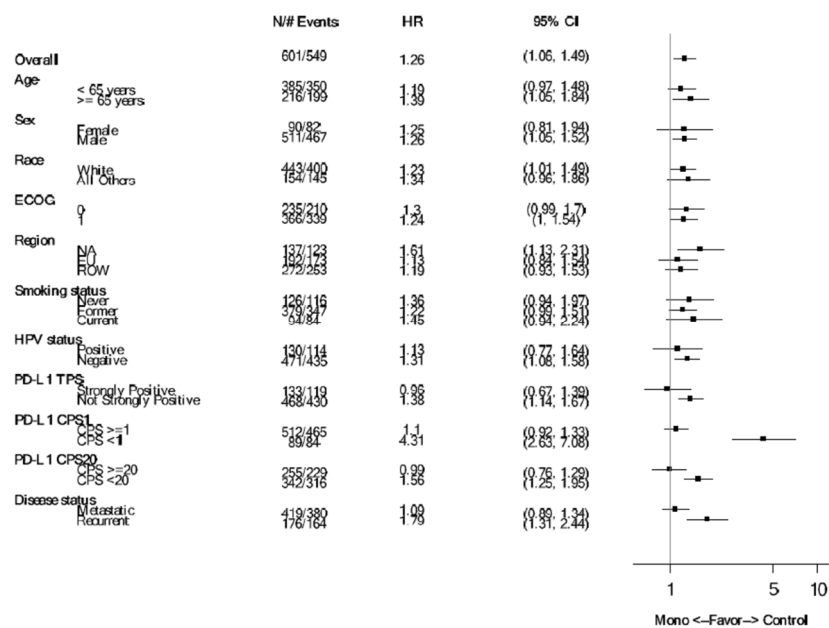


Supervivencia global en 1≤CPS<20. Análisis exploratorio (Figuras EPAR)^[3]

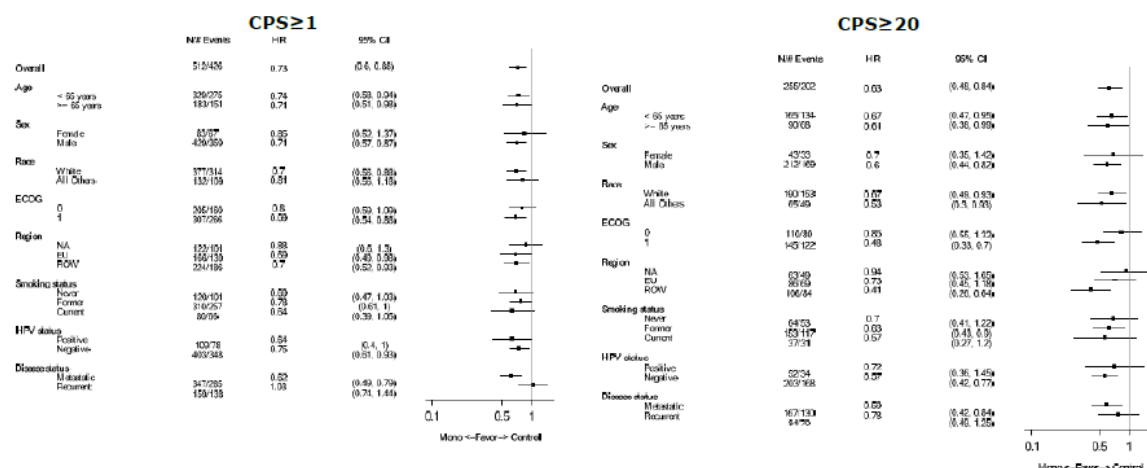


Análisis de subgrupos SG por expresión de PD-L1 en ITT, análisis IA2 (Figura del EPAR)^[3]

2) Supervivencia libre de progresión



Análisis de subgrupos SLP en la ITT, análisis final (Figura EPAR)^[3]



Análisis de subgrupos SLP en CPS ≥ 1 y CPS ≥ 20, análisis final (Figuras EPAR)^[3]

PEMBROLIZUMAB COMBO vs PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA

El estudio KEYNOTE-048 no fue diseñado para comparar los dos grupos que utilizaban pembrolizumab. Sin embargo, se le solicitó al promotor una comparación descriptiva entre ambos grupos de tratamiento. La SG entre ambos grupos parece bastante similar. Sin embargo, mientras que las curvas de K-M en el grupo de pembrolizumab monoterapia aparecen ligeramente por debajo de pembrolizumab combo en la población ITT, las curvas están más cercanas en CPS ≥ 1 y se superponen completamente en CPS ≥ 20. En las tres poblaciones (ITT, CPS ≥ 1, CPS ≥ 20), tanto la SLP como la TRO favorecen al grupo de pembrolizumab combo. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue similar.

Cuando se evaluó la población con $1 \leq \text{CPS} < 20$, se observó un mayor número de muertes en el grupo de pembrolizumab monoterapia vs tratamiento estándar, pero esto no se observó con el grupo pembrolizumab combo, reflejado por las similares tasas de SG a los 6 meses. El perfil de seguridad es considerablemente mejor para pembrolizumab mono vs pembrolizumab combo lo que podría poner en la balanza la diferencia obtenida en eficacia. Respecto a la eficacia a largo plazo, las diferencias tampoco son muy importantes (SG a los 18 meses del 34,5% vs 31,8% y a los 24 meses del 25,9% vs 22% para pembrolizumab combo vs pembrolizumab monoterapia, respectivamente).

Para pacientes con CPS ≥ 20, la relevancia de la adición de quimioterapia a pembrolizumab parece cuestionable en base a la toxicidad añadida por la quimioterapia. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser valorados de forma individual para la combinación cuando sea necesaria una disminución rápida del tamaño del tumor, debido a la mayor TRO de pembrolizumab combo.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

KEYNOTE-048 es un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab ± quimioterapia con cetuximab ± quimioterapia (tratamiento estándar: EXTREME) en pacientes con CCECC metastásico o recurrente irresecable. Se realizaron 14 hipótesis que englobaron SG y SLP en distintas poblaciones con diferentes niveles de expresión de PD-L1. No se compararon formalmente los grupos de pembrolizumab en combinación con quimioterapia y pembrolizumab monoterapia.

Se realizaron numerosas enmiendas al estudio:

- Varios cambios en el tamaño muestral y en el tiempo de seguimiento, con respecto al protocolo original, obteniéndose más eventos de SLP/SG de los planificados en todas las subpoblaciones (excepto en CPS ≥ 20), incrementándose así el poder estadístico.
- La variable SG planificada inicialmente como variable secundaria, se incluyó como variable primaria junto a la SLP.
- La expresión de PD-L1, medida inicialmente como TPS (porcentaje de células neoplásicas que expresan PD-L1) se cambió por la de CPS (escala de puntuación que considera la expresión de PD-L1 en el tumor y en las células infiltrantes del estroma del mismo), y se utilizó ésta para el análisis de eficacia. La elección de este nuevo sistema de puntuación se basó en los datos del estudio KEYNOTE-012^[21], que demostró que CPS era capaz de discriminar con más fiabilidad a los pacientes que obtenían un mejor y peor resultado en comparación con el TPS. Tal y como se reportó en cohortes individuales de dicho estudio, se observó una asociación significativa entre la expresión de PD-L1 y la respuesta cuando el análisis incluyó el CPS. De acuerdo con estos hallazgos, se obtuvieron correlaciones similares de expresión de PD-L1 en la SG y SLP utilizando CPS. Por todo ello, el punto de corte del biomarcador para el análisis de eficacia también se cambió, de fuertemente positivo (TPS $\geq 50\%$) a CPS ≥ 20 , CPS ≥ 10 , y CPS ≥ 1 . Posteriormente, se eliminó el corte del CPS ≥ 10 .
- Se añadió una tabla de ajuste de dosis de pembrolizumab, incluyendo una guía para el manejo de la miocarditis.
- Se añadió la hipótesis de superioridad para la SLP y la SG en pacientes con expresión positiva de PD-L1 en la comparación de pembrolizumab combo con régimen estándar de tratamiento.

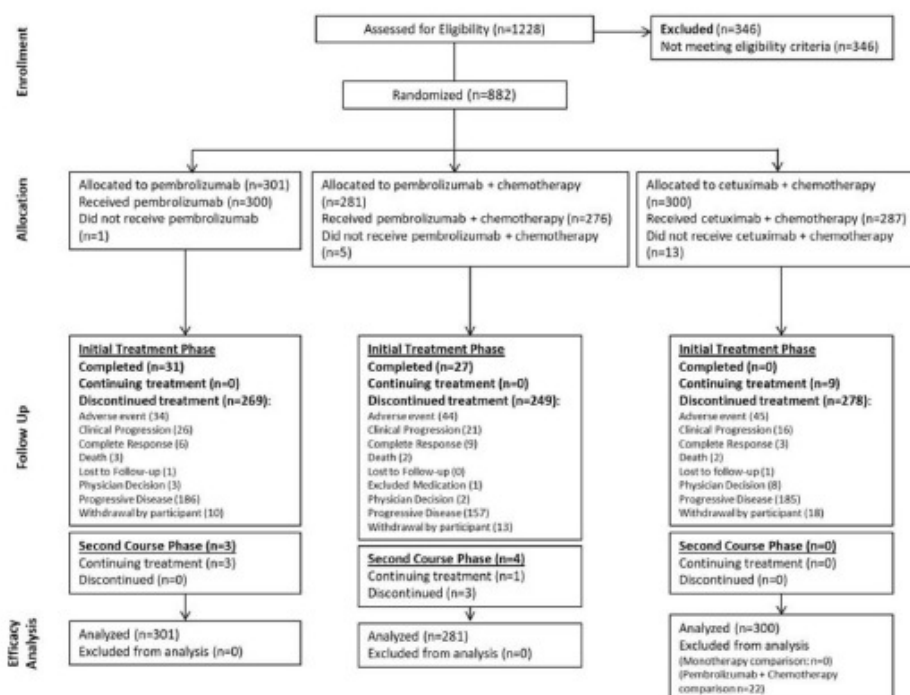
1)Asignación aleatoria:

Se realizó una aleatorización utilizando un sistema centralizado interactivo (IVRS/IWRS). Los pacientes fueron asignados en una proporción 1:1:1 a cada una de las 3 ramas de tratamiento. La aleatorización fue estratificada de acuerdo con:

- nivel de expresión de PD-L1 (TPS $\geq 50\%$ vs $< 50\%$),
- positividad para VPH (positivo vs negativo): determinado por p16, los pacientes con tumores no orofaríngeos se consideraron negativos.
- ECOG-PS (0 vs 1).

2)Seguimiento exhaustivo de los pacientes

Se hizo seguimiento de todos los pacientes, y se informó de las pérdidas y las razones de abandono. Se aportaron resultados tanto de los análisis intermedios como del análisis final.



Note: "Completed" in the Follow-up phase indicates the participant completed 24 months (initial treatment phase) of treatment with pembrolizumab.

Diagrama de flujo para todos los pacientes aleatorizados. Imagen del EPAR^[3]

Tanto en la comparación de pembrolizumab combo vs tratamiento estándar, como en la de pembrolizumab monoterapia vs tratamiento estándar sólo hubo 2 pérdidas de seguimiento, una en cada brazo de tratamiento.

	Pembrolizumab + Chemotherapy		Cetuximab + Chemotherapy		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	281		278		559	
Status for Trial						
Discontinued	200	(71.2)	228	(82.0)	428	(76.6)
Death	188	(66.9)	212	(76.3)	400	(71.6)
Lost To Follow-Up	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)
Withdrawal By Subject	11	(3.9)	15	(5.4)	26	(4.7)
Subjects Ongoing	81	(28.8)	50	(18.0)	131	(23.4)

Seguimiento de los pacientes (Tabla del EPAR)^[3]

	Pembrolizumab		Cetuximab + Chemotherapy		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	301		300		601	
Status for Trial						
Discontinued	216	(71.8)	245	(81.7)	461	(76.7)
Death	203	(67.4)	227	(75.7)	430	(71.5)
Lost To Follow-Up	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Withdrawal By Subject	12	(4.0)	17	(5.7)	29	(4.8)
Subjects Ongoing	85	(28.2)	55	(18.3)	140	(23.3)

Seguimiento de los pacientes (Tabla del EPAR)^[3]

3)Análisis por intención de tratar

Para la valoración de la eficacia se realizó un análisis por intención de tratar, incluyendo los pacientes que fueron randomizados a cada grupo de tratamiento. Al grupo de tratamiento estándar se aleatorizaron inicialmente 300 pacientes, pero debido a que el reclutamiento fue interrumpido en el grupo de pembrolizumab combo durante un periodo de tiempo de 2 meses (13/08/2015-02/10/2015), 22 pacientes de este grupo no fueron incluidos en el análisis de eficacia (n=278).

4)Enmascaramiento

El diseño del estudio fue abierto, con el consiguiente riesgo de sesgo, excepto para la expresión de PD-L1 que fue ciego para el investigador y el promotor. El diseño abierto, podría afectar a la SLP en el componente de progresión, pero dado que la otra variable principal es la supervivencia global, no se espera un sesgo relevante debido a este tipo de diseño.

5)Comparabilidad inicial de los grupos

PEMBROLIZUMAB COMBO vs TRATAMIENTO ESTANDAR

Los datos demográficos y características basales de los grupos estaban equilibradas, aunque se observaron algunas diferencias en el grupo asignado a pembrolizumab combo vs tratamiento estándar : 1) mayor proporción de mujeres (20,3% vs 12,9%); 2) fumadores (19,9% vs 12,9%); 3) tamaño basal del tumor ligeramente más grande (mediana 67,3 vs 58,7 mm); 4) menor tiempo transcurrido desde la última dosis de platino o del tratamiento sistémico; 5) más pacientes con enfermedad metastásica (71,5% vs 67,3%) y 6) mayor carga tumoral.

La distribución de acuerdo con CPS parece estar bien balanceado para CPS≥1 (~85% en ambos brazos), aunque había más de un 5% de pacientes con CPS≥20 en el grupo de pembrolizumab combo comparado con el grupo de tratamiento estándar (44,8% vs 39,6%). La distribución de los pacientes cuando se analizan las poblaciones con CPS (≥1 y ≥20) estaba bien balanceada, aunque se observan algunas diferencias (>5%) respecto a las características basales:

- En la población CPS≥1: más fumadores en el grupo de pembrolizumab combo

- En la población CPS $\geq$ 20: más pacientes >65 años y más pacientes con ECOG-PS 1
Se realizaron análisis adicionales para explorar el impacto potencial de los factores con mayores diferencias en las 2 poblaciones (CPS $\geq$ 1 y CPS $\geq$ 20), no observándose que tuviesen un impacto relevante en la estimación de los HR.

PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA vs TRATAMIENTO ESTANDAR

Los datos demográficos y características basales de los grupos estaban equilibrados. En el grupo de pembrolizumab en monoterapia, los pacientes presentaban un menor tiempo transcurrido desde la última dosis de platino o del tratamiento sistémico comparado con el tratamiento estándar, al igual que ocurría en pembrolizumab combo.

La distribución de acuerdo con CPS parece estar bien balanceado para CPS $\geq$ 1 (~85% in ambos brazos) y CPS $\geq$ 20 (con 44,2% y 40,7% en los grupos de pembrolizumab monoterapia y tratamiento estándar, respectivamente).

Se observan, no obstante, algunas diferencias (>5%) respecto a las características basales:

- En la población CPS $\geq$ 1: menos pacientes europeos o menor tiempo desde última dosis de platino o del tratamiento sistémico
- En la población CPS $\geq$ 20: más mujeres, mayor mediana de edad, más pacientes VPH negativos y menor tiempo desde última dosis de platino o del tratamiento sistémico.

Se realizaron análisis adicionales para explorar el impacto potencial de los factores con mayores diferencias en las 2 poblaciones (CPS $\geq$ 1 y CPS $\geq$ 20), no observándose que tuviesen un impacto relevante en la estimación de los HR.

6) Comparabilidad mantenida a lo largo del seguimiento

PEMBROLIZUMAB COMBO vs TRATAMIENTO ESTANDAR

No se encuentran diferencias en cuanto al seguimiento de los pacientes entre los diferentes grupos. Un 38,1% de los pacientes del grupo de pembrolizumab combo y un 51,4% de tratamiento estándar recibieron una 2ª línea tras la finalización del ensayo, un 13,9% y un 8,3% tercera línea, respectivamente. Los fármacos más utilizados en 2ª línea fueron paclitaxel (nab-paclitaxel) en el 14,2% y el 11,9% respectivamente.

En la actualización de la base de datos del 25 de febrero de 2019, el 40,9% de los pacientes del grupo de pembrolizumab combo y el 52,2% del grupo de tratamiento estándar habían recibido un tratamiento antineoplásico posterior. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron tratamiento tras finalizar el ensayo (18% al menos 2 líneas más). Algunos de los pacientes del KEYNOTE-048 recibieron posteriormente ICIs (no se preespecificó crossover en el estudio). En la ITT, un mayor número de pacientes recibieron ICIs en el brazo del tratamiento estándar ($\approx$ 25%) comparado con el grupo de pembrolizumab combo (5,3%) o pembrolizumab monoterapia (4,3%). Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar cómo podía afectar a los resultados de SG en la ITT y en los subgrupos establecidos de acuerdo a la expresión de PD-L1, mostrando un resultado similar al obtenido previamente.

PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA vs TRATAMIENTO ESTANDAR

No se encuentran diferencias en cuanto al seguimiento de los pacientes entre los diferentes grupos. Un 46,5% de los pacientes del grupo de pembrolizumab monoterapia y un 51,4% del tratamiento estándar recibieron una 2ª línea tras la finalización del ensayo, un 18,6% y un 18% una tercera línea o posteriores, respectivamente. Los fármacos más utilizados en 2ª línea fueron carboplatino en un 21,3% el grupo de pembrolizumab monoterapia y paclitaxel (13,0%) en el grupo de tratamiento estándar y en tercera línea paclitaxel en el 8,0% del grupo de pembrolizumab monoterapia y nivolumab en el 5,7% del grupo de tratamiento estándar.

En el grupo de pembrolizumab monoterapia, un 4,3% de los pacientes recibió algún ICIs tras finalización del ensayo, siendo esta proporción del 24,3% en el grupo de tratamiento estándar.

En la actualización de la base de datos del 25 de febrero de 2019, el 49,2% de los pacientes del grupo de pembrolizumab monoterapia y el 53% del grupo de tratamiento estándar habían recibido un tratamiento antineoplásico posterior.

En la siguiente tabla se exponen los tratamientos recibidos en cada grupo:

Anticancer Therapy	Second Interim Analysis			Final Analysis		
	Pembrolizumab (N=301)	Pembrolizumab- Chemotherapy (N=281)	Cetuximab- Chemotherapy (N=300)	Pembrolizumab (N=301)	Pembrolizumab- Chemotherapy (N=281)	Cetuximab- Chemotherapy (N=300)
Any*	140 (47%)	107 (38%)	156 (52%)	148 (49%)	115 (41%)	159 (53%)
Chemotherapy	131 (44%)	92 (33%)	112 (37%)	138 (46%)	99 (35%)	116 (39%)
EGFR inhibitor	69 (23%)	46 (16%)	19 (6%)	73 (24%)	51 (18%)	20 (7%)
Kinase inhibitor	5 (2%)	7 (2%)	3 (1%)	5 (2%)	7 (2%)	3 (1%)
Immune checkpoint inhibitor	13 (4%)	15 (5%)	73 (24%)	17 (6%)	18 (6%)	75 (25%)
Anti-PD-1 or PD-L1	13 (4%)	14 (5%)	72 (24%)	17 (6%)	17 (6%)	74 (25%)
Anti-CTLA-4	1 (<1%)	0	6 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	6 (2%)
Anti-B7-H3	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Anti-TIGIT	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
Other immunotherapy	2 (<1%)	1 (<1%)	6 (2%)	3 (1%)	1 (<1%)	6 (2%)
Other	2 (<1%)	3 (1%)	5 (2%)	2 (<1%)	4 (1%)	5 (2%)

* Participants may have received more than one subsequent anticancer therapy overall or of a specific category.

Tratamientos recibidos posteriormente. Burtneß B 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). Lancet 2019;394 (10212):1915-1928 (Tabla del Apéndice)^[24]

De forma global, aproximadamente la mitad de los pacientes del brazo de tratamiento estándar recibieron un tratamiento posterior tras finalizar el ensayo clínico (el 18% al menos 2 líneas posteriores), esta proporción fue menor para los brazos de pembrolizumab combo (40,9%) y pembrolizumab monoterapia (49,2%). Los pacientes también pudieron recibir ICIs como tratamiento posterior, aunque no se preespecificó entrecruzamiento en el estudio. En la población ITT un mayor número de pacientes recibieron posteriormente un ICI en el grupo de tratamiento estándar (aproximadamente un 25%) comprado con el grupo de pembrolizumab combo (5,3%) o pembrolizumab monoterapia (4,3%). El análisis de sensibilidad realizado para analizar el impacto en la SG en la ITT o en los subgrupos de acuerdo a la expresión de PD-L1 no mostró diferencias respecto a los análisis primarios respectivos.

7) Variables empleadas

Las variables principales utilizadas, SLP y la SG, son variables adecuadas para la valoración de la eficacia.

8) Análisis de subgrupos

PEMBROLIZUMAB COMBO vs TRATAMIENTO ESTANDAR

Se realizó un análisis de subgrupos de las variables principales (SG y SLP) de las siguientes variables: factores de estratificación, expresión de PD-L1, edad, sexo, raza, región geográfica, status fumador y situación clínica de la enfermedad. En la ITT no se observaron diferencias relevantes de eficacia en los diferentes subgrupos. Cuando se analizó la situación clínica de la enfermedad, se observó un aparente limitado beneficio de pembrolizumab combo vs tratamiento estándar en pacientes con enfermedad recurrente tanto en la ITT como en pacientes con CPS $\geq$ 1 (pero no en la población con CPS $\geq$ 20). En el subgrupo VPH positivo se observó beneficio con el pembrolizumab combo en SG, SLP y TRO. En el subgrupo VPH negativo, la mediana de SG fue solo ligeramente mayor, la SLP fue similar y la TRO ligeramente menor.

PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA vs TRATAMIENTO ESTANDAR

Se realizó un análisis de subgrupos de las variables principales (SG y SLP) de las siguientes variables: factores de estratificación, expresión de PD-L1, edad, sexo, raza, región geográfica, status fumador y situación clínica de la enfermedad.

De acuerdo con el análisis de subgrupos, no hay un claro beneficio de pembrolizumab monoterapia vs tratamiento estándar en pacientes con tumores CPS<1. El beneficio obtenido en SG parece algo menor para las mujeres, aunque no se puedan obtener conclusiones definitivas por el pequeño tamaño muestral que refleja la epidemiología de este tipo de enfermedad. Se observaron más muertes en mujeres en los 6 meses posteriores a la randomización en las poblaciones con CPS<1 y CPS<20.

Se observa un pequeño beneficio a favor de pembrolizumab monoterapia en pacientes VPH negativos, las curvas de K-M se cruzan aproximadamente a los 9 meses, indicando un beneficio temprano para el grupo de tratamiento estándar. Para VPH positivos las 2 curvas son similares.

Desviaciones del protocolo

En un total de 308 pacientes (34,9%) de los 882 participantes randomizados se observaron una o más desviaciones importantes del protocolo (aquellas que pueden afectar significativamente a la calidad o integridad de los datos clave del estudio o que pueden afectar significativamente los derechos, la seguridad o el bienestar de un participante): 85 pacientes (28,2%) en el brazo de pembrolizumab monoterapia, 116 (41,3%) en el de pembrolizumab combo y 107 (35,7%) en el de tratamiento estándar. El hecho de que estas desviaciones ocurrieran en porcentajes más o menos similares en los tres brazos, hace que no se espere un impacto relevante en los resultados del estudio.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

¿Es el comparador el estándar adecuado?

El régimen EXTREME se considera un comparador apropiado de acuerdo con las guías de tratamiento actuales, y en general, el brazo control se comportó según la experiencia previa del estudio pivotal de Vermorken et al^[15], respecto a los resultados obtenidos en SG y SLP.

¿Es el tiempo de tratamiento el adecuado?

El tiempo de tratamiento se considera adecuado. Los pacientes recibieron un máximo de 6 ciclos de quimioterapia (carboplatino/cisplatino+5-FU). Tras finalización del mismo, los pacientes en el brazo del tratamiento estándar con enfermedad estable podían seguir con cetuximab hasta progresión o toxicidad inaceptable y los de los brazos de pembrolizumab continuar con el mismo hasta progresión (verificada de forma centralizada), toxicidad inaceptable, enfermedad intercurrente, decisión del investigador, no cumplimiento o un máximo de 24 meses.

¿Es la pauta de tratamiento del comparador la habitual?

Son empleados los mismos fármacos y con la misma posología.

¿Es la pauta de tratamiento del fármaco la finalmente aprobada?

Sí.

¿Es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica?

Las variables principales utilizadas (SLP y SG) son las más habituales para valorar la eficacia de un fármaco o combinación de ellos.

¿Se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?

La mediana de SG con el tratamiento estándar (esquema EXTREME) es de 10,1 meses, siendo en este contexto de tratamiento la intención no curativa.

Los incrementos de SG obtenidos cuando comparamos pembrolizumab combo vs tratamiento estándar son de +2,3 a +3,7 meses que se consideran clínicamente relevantes y consistentes entre las distintas poblaciones. Respecto a la comparación de pembrolizumab monoterapia con el tratamiento estándar, en la población ITT no se alcanza una diferencia clínicamente relevante (+0,8), pero sí en las poblaciones con CPS $\geq$ 1 (+2 meses) y CPS $\geq$ 20 (+4,1 meses).

¿Son los pacientes similares a los que recibirán el fármaco en el hospital?

Los criterios de elegibilidad se consideran aceptables y la población incluida parece representativa de la vida real, aunque se limitó la inclusión a pacientes con buen ECOG-PS (0-1). La razón más común para la no elegibilidad fue ECOG $\geq$ 2 (20,8%).

¿Son el seguimiento clínico y los cuidados similares a los del hospital?

El primer estudio radiológico se realizó 9 semanas después de la fecha de randomización, posteriormente cada 6 semanas o con mayor frecuencia si estaba clínicamente indicado. Después del primer año, los estudios se realizaron cada 9 semanas. La progresión de la enfermedad debía

ser verificada por un comité central antes de interrumpir el tratamiento. En el medio hospitalario no es posible habitualmente realizar estudios radiológicos con la periodicidad del estudio, ni tampoco verificar las progresiones por un comité central.

¿Es el tiempo de seguimiento el adecuado?

Las medianas de duración de seguimiento en el análisis final fueron:

-pembrolizumab combo vs: 13,0 (0,1 a 43,4 meses) vs 10,7 (0,1 a 40,7 meses)

-pembrolizumab monoterapia vs tratamiento estándar: 11,5 (0,2 a 45,7 meses) vs 10,7 (0,1 a 41,8 meses)

Si lo comparamos con los intervalos superiores de las medianas de supervivencia global en los diferentes subgrupos (21,5, 12,8, 14,9, 11,5, 13,4, 11,7, 19,3, 13,0, 15,5 y 11,7) parece un tiempo de seguimiento adecuado.

C. Relevancia clínica de los resultados

La SG y la SLP (según BICR, RECIST 1.1) fueron las variables primarias en el KEYNOTE-048.

La SLP se testó para demostrar superioridad de pembrolizumab en monoterapia y pembrolizumab combo frente al tratamiento estándar, respectivamente, en 3 poblaciones: CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 y población ITT.

La SG se testó para valorar superioridad en la población ITT, CPS ≥ 20 y CPS ≥ 1 y no inferioridad de pembrolizumab monoterapia o pembrolizumab combo frente al tratamiento estándar para la ITT.

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

En la población ITT, se testó inicialmente la no inferioridad del tratamiento de pembrolizumab combo frente al tratamiento estándar. Si consideramos el delta prefijado de 1,2 para la no inferioridad, podríamos estar en grado de establecer la superioridad ($1/1,2=0,83$) que estaría definida en una hipótesis posterior. Este valor de HR de 0,83 marcaría la superioridad o diferencia estadísticamente significativa. En el estudio se obtiene para la población ITT un HR:0,72; IC95%: 0,60-0,87, con una ganancia en SG de 2,3 meses, que es clínicamente relevante.

La combinación de pembrolizumab combo demostró superioridad estadísticamente significativa de la SG comparada con el tratamiento estándar en las poblaciones con CPS ≥ 1 (HR: 0,65; IC95%:0,53-0,80) y CPS ≥ 20 (HR: 0,60; IC95%: 0,45-0,82). La magnitud del efecto, con un incremento de las medianas de SG de 3,2 meses y de 3,7 meses, según CPS ≥ 1 o CPS ≥ 20 respectivamente, es de elevada relevancia clínica en cualquiera de las 2 poblaciones. Estos resultados se correlacionaron con los obtenidos en SLP en la población CPS ≥ 20 pero no en la CPS ≥ 1 , este tipo de falta de correlación entre ambas variables es observado en otros ensayos clínicos que incluyen inmunoterapia^[25].

Teniendo en cuenta que se trata de un tratamiento con intención paliativa, con una mediana de SG con el tratamiento estándar <12 meses, según la escala ESMO^[26], se obtendría un beneficio grado 4, para todas las poblaciones si se aplica el criterio de incremento de la supervivencia a los 2 años $\geq 10\%$ (+16%, +14% y +10%, para CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 y ITT, respectivamente).

En el análisis exploratorio que se solicitó estableciendo otros puntos de corte de los niveles de expresión de PDL-1 (CPS <1, CPS 1-19 y CPS ≥ 20), se observó que en la población CPS <1 (que representan el 15% de los participantes del estudio), no se obtenía ninguna diferencia en SG (HR=1,07) cuando se comparó pembrolizumab combo con el tratamiento estándar, con curvas de K-M que se superponían completamente y con una SLP claramente negativa (HR=1,49). La tasa de respuesta es menor con pembrolizumab combo que con el tratamiento estándar (TRO 30,8% vs 39,5%). En el análisis final, se observa incluso un empeoramiento en los resultados obtenidos en SG (HR=1,21; IC95%:0,76-1,94).

Respecto a la comparación de pembrolizumab monoterapia con el tratamiento estándar, la superioridad en la ITT no fue demostrada, por lo que no se podría establecer un beneficio clínico de pembrolizumab monoterapia en esta población, en la que existe un entrecruzamiento de las curvas en el mes octavo. A la vista de estos resultados, el promotor del estudio restringió la petición

de utilización a población con $\text{CPS} \geq 1$. Pembrolizumab monoterapia demostró superioridad estadísticamente significativa en las poblaciones $\text{CPS} \geq 20$ y $\text{CPS} \geq 1$, obteniéndose una diferencia en SG clínicamente relevante (+2 y +4,1 meses, respectivamente).

Utilizando la escala ESMO^[26] mencionada anteriormente, se obtendría un beneficio grado 4, para las poblaciones $\text{CPS} \geq 20$ y $\text{CPS} \geq 1$ si se aplica el criterio de incremento de la supervivencia a los 2 años $\geq 10\%$ (+16% y +12%, respectivamente).

Los análisis exploratorios complementarios en poblaciones con expresión de PD-L1 $\text{CPS} < 1$, $1 \leq \text{CPS} < 20$ and $\text{CPS} < 20$ no mostraron beneficio en SG de pembrolizumab frente al tratamiento estándar en estas poblaciones, siendo los resultados claramente negativos para pembrolizumab monoterapia en la población $\text{CPS} < 1$ (HR=1,37).

En el análisis de subgrupos no se observaron diferencias significativas en SLP o SG entre los distintos grupos de tratamientos.

En la comparación descriptiva que se hizo de pembrolizumab combo vs pembrolizumab mono, la SG entre ambos grupos parece bastante similar. Sin embargo, mientras que las curvas de K-M en el grupo de pembrolizumab monoterapia aparecen ligeramente por debajo de pembrolizumab combo en la población ITT, las curvas están más cercanas en $\text{CPS} \geq 1$ y se superponen completamente en $\text{CPS} \geq 20$. En las tres poblaciones (ITT, $\text{CPS} \geq 1$, $\text{CPS} \geq 20$), tanto la SLP como la TRO favorecen al grupo de pembrolizumab combo. Cuando se evaluó la población con $1 \leq \text{CPS} < 20$, se observó un mayor número de muertes en el grupo de pembrolizumab monoterapia vs tratamiento estándar, pero esto no se observó con el grupo pembrolizumab combo, reflejado por las similares tasas de SG a los 6 meses. Respecto a la eficacia a largo plazo, las diferencias tampoco son muy importantes (SG a los 18 meses del 34,5% vs 31,8% y a los 24 meses del 25,9% vs 22% para pembrolizumab combo vs pembrolizumab monoterapia, respectivamente).

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No disponibles estudios de equivalencia

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

En el diseño inicial del protocolo del KEYNOTE-048 se utilizaron para la determinación de la expresión de PD-L1 sólo las células tumorales (TPS). Posteriormente se realizó una enmienda al protocolo para modificar lo anterior e incluir para la valoración de la expresión de PD-L1 las células del estroma y las células tumorales (CPS).

La Sociedad para la Inmunoterapia del Cáncer en su documento de consenso^[5], otorga categoría 1 de evidencia a la utilización de $\text{CPS} \geq 20$ y $\text{CPS} \geq 1$ como método para medir la expresión de PD-L1 y recomiendan la utilización de este biomarcador para delimitar que pacientes se benefician del tratamiento con pembrolizumab. Consideran que el nivel de expresión de PD-L1 se correlaciona con una mejora de la eficacia, pudiendo tener un valor predictivo. Este valor no es absoluto, ya que algunos pacientes podrían beneficiarse aún con valores de expresión negativos. Con la excepción del KEYNOTE-048, la mayor parte de los datos que relacionan biomarcador /eficacia proceden de análisis retrospectivos exploratorios de ensayos clínicos prospectivos.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Disponemos de una revisión sistemática realizada por la Sociedad de Inmunoterapia del Cáncer (SITC) que analiza la utilización de la inmunoterapia en diferentes escenarios clínicos y establece unas recomendaciones de uso^[26]. Para ello hace una revisión de MEDLINE de los artículos publicados entre 2012 y 2018, limitándose a ensayos clínicos, meta-análisis, guías de práctica clínica, suplementándolo con abstracts de congresos internacionales. Los términos de búsqueda incluyeron “head and neck neoplasm OR HNSCC OR SCCHN” and “pembrolizumab”, “nivolumab”, “durvalumab”, “PD-1,” “PD-L1,” “HPV”, “immunotherapy”, “immune checkpoint inhibitor”, “PD-1/PD-L1”, “combination therapy, immunotherapy”, “immunotherapy, biomarkers”, “adverse event”, and “toxicity”. Se encontraron casi 200 artículos y se analizaron 157, estos artículos fueron posteriormente fueron categorizados por grados de evidencia.

Entre sus recomendaciones incluye la utilización de pembrolizumab en monoterapia en pacientes con CCECC R/M no tratados previamente con CPS $\geq$ 1; así como tratamiento combinado de pembrolizumab con QT (basada en platino y 5-FU) en pacientes no tratados independientemente de los valores de CPS. Se propone como mejor biomarcador el valor de CPS y se recomienda la determinación de VPH, aunque no debería influenciar la decisión de utilizar inmunoterapia.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No se dispone de comparaciones indirectas publicadas.

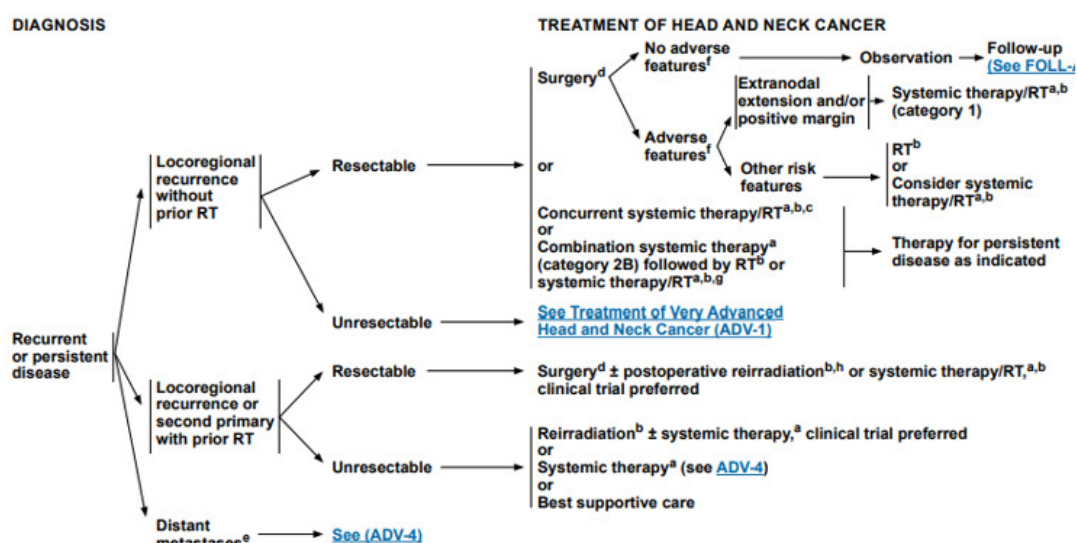
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

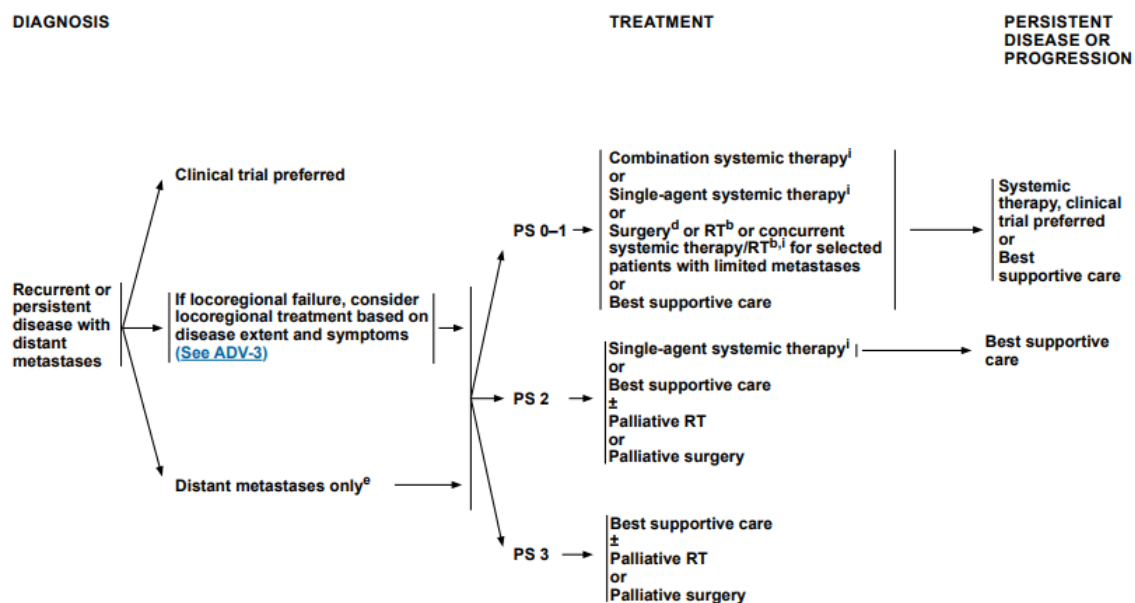
No se realiza comparación indirecta, ya que, en este escenario, la alternativa al fármaco evaluado sería el brazo comparador del ensayo pivotal (esquema EXTREME). Por otra parte, no se dispone de ningún ensayo clínico en esta indicación que utilice en una de sus ramas un tratamiento que podamos utilizar como comparador común para realizar la comparación.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

- Guía clínica de oncología NCCN Versión 3 2021^[27]:





PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR NON-NASOPHARYNGEAL CANCERS

(Lip, Oral Cavity, Oropharynx, Hypopharynx, Glottic Larynx, Supraglottic Larynx, Ethmoid Sinus, Maxillary Sinus, Occult Primary)

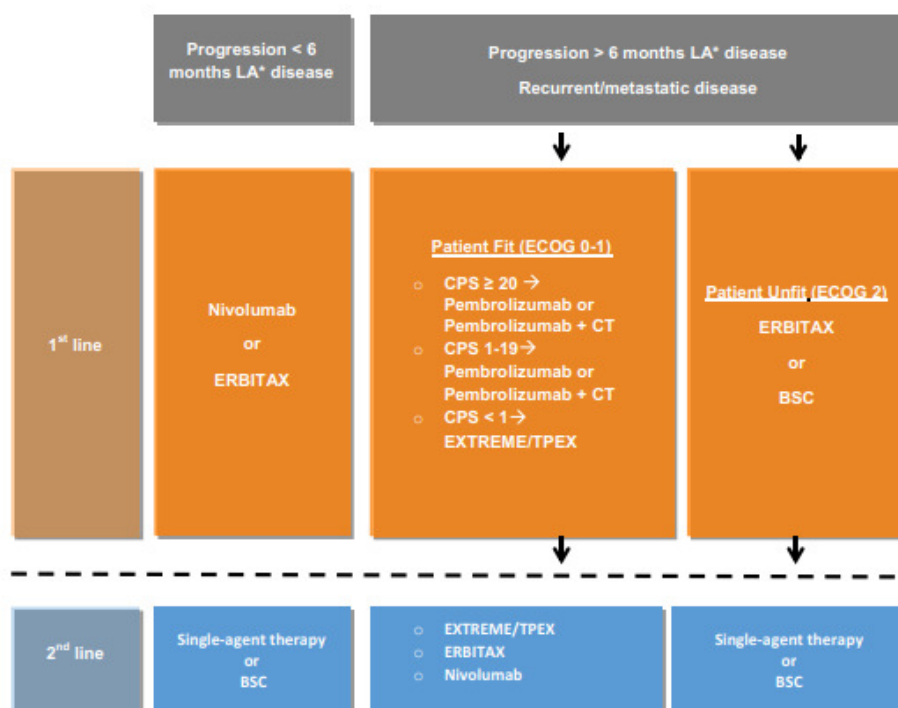
- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy).

Recurrent, Unresectable, or Metastatic (with no surgery or RT option)		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens (First- and Subsequent-Line)	Useful in Certain Circumstances (First- and Subsequent-Line)
First-line^c - Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU (category 1)^{c,29} - Pembrolizumab (for tumors that express PD-L1 with CPS ≥ 1) (category 1 if CPS ≥ 20)^{c,29} Subsequent-Line (if not previously used) - Nivolumab³⁰ (if disease progression on or after platinum therapy) (category 1) - Pembrolizumab³¹⁻³³ (if disease progression on or after platinum therapy) (category 1)	Combination regimens - Cetuximab/platinum (cisplatin or carboplatin)/5-FU³⁴ (category 1) - Cisplatin/cetuximab³⁵ - Cisplatin or carboplatin/docetaxel³⁶ or paclitaxel³⁷ - Cisplatin/5-FU^{37,38} - Cisplatin or carboplatin/docetaxel/cetuximab³⁹ - Cisplatin or carboplatin/paclitaxel/cetuximab⁴⁰ - Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/paclitaxel (category 2B)^{29,37} - Pembrolizumab/platinum (cisplatin or carboplatin)/docetaxel (category 2B)^{29,36} Single Agents - Cisplatin^{35,41} - Carboplatin⁴² - Paclitaxel⁴³ - Docetaxel^{44,45} 5-FU⁴¹ - Methotrexate^{38,46} - Cetuximab⁴⁷ - Capecitabine⁴⁸ - Afatinib⁴⁹ (subsequent-line only, if disease progression on or after platinum therapy) (category 2B)	- For select ethmoid/maxillary sinus cancers (small cell, SNEC, high-grade olfactory esthesioneuroblastoma, SNUC with neuroendocrine features): - Cisplatin/etoposide or carboplatin/etoposide¹⁴ - Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (category 2B) - Pembrolizumab (for MSI-H tumors)⁵⁰

- Guías Clínicas SEOM 2020^[14]:

La decisión de tratamiento se tomará en función del ECOG y PS del paciente, comorbilidades, síntomas presentes y expresión de PD-L1 (en las muestras más recientes se utilizará el PD-L1 CPS).

Proponen el siguiente algoritmo de tratamiento:



-Guías ESMO^[28,29]: Disponen de dos guías diferenciadas, una para todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello con excepción de los tumores de nasofaringe y otra sólo para los tumores de nasofaringe.

Tumores de CCECC:

En esta guía establecen las siguientes recomendaciones:

- 1) Pembrolizumab en combinación con platino/5-fu y pembrolizumab en monoterapia son en pacientes con CECC R/M cuyos tumores expresen PD-L1 (CPS 1) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]. La administración de la terapia combinada se recomienda cuando sea necesaria una reducción rápida del tumor.
- 2) El esquema EXTREME se sigue considerando el estándar de tratamiento en pacientes con CECC R/M cuyos tumores no expresen PD-L1 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3]. El esquema TPEX es también una opción de tratamiento en esta población.

Proponen el siguiente algoritmo de tratamiento:

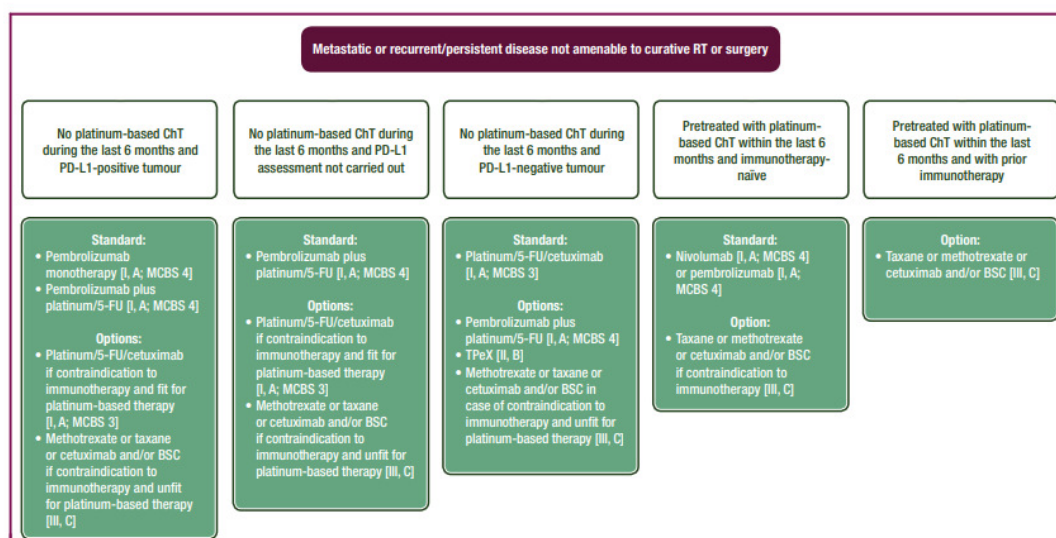


Figure 5. Management of recurrent and/or metastatic disease not amenable to curative RT or surgery.

5-FU, 5-fluorouracil; BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; CRT, chemoradiotherapy; M, metastasis; N, node; PD-L1, programmed death-ligand 1; RT, radiotherapy; T, tumour; TpEx, cisplatin/docetaxel/cetuximab.

Tumores nasofaríngeos:

Las recurrencias locales pequeñas son potencialmente curables y debe elegirse entre las distintas opciones terapéuticas que incluyen: nasofaringectomía, braquiterapia, radiocirugía, RT estereotáctica, IMRT o una combinación de cirugía y RT ± quimioterapia concurrente. [III, A]. En pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, debe considerarse la utilización de quimioterapia paliativa si el PS del paciente lo permite. El tratamiento de elección es la combinación de cisplatino y gemcitabina que ofrece un aumento de SG [I, A]. La adición de RT locoregional puede mejorar el control locoregional y en última instancia la SG [II, A].

Proponen el siguiente algoritmo de tratamiento:

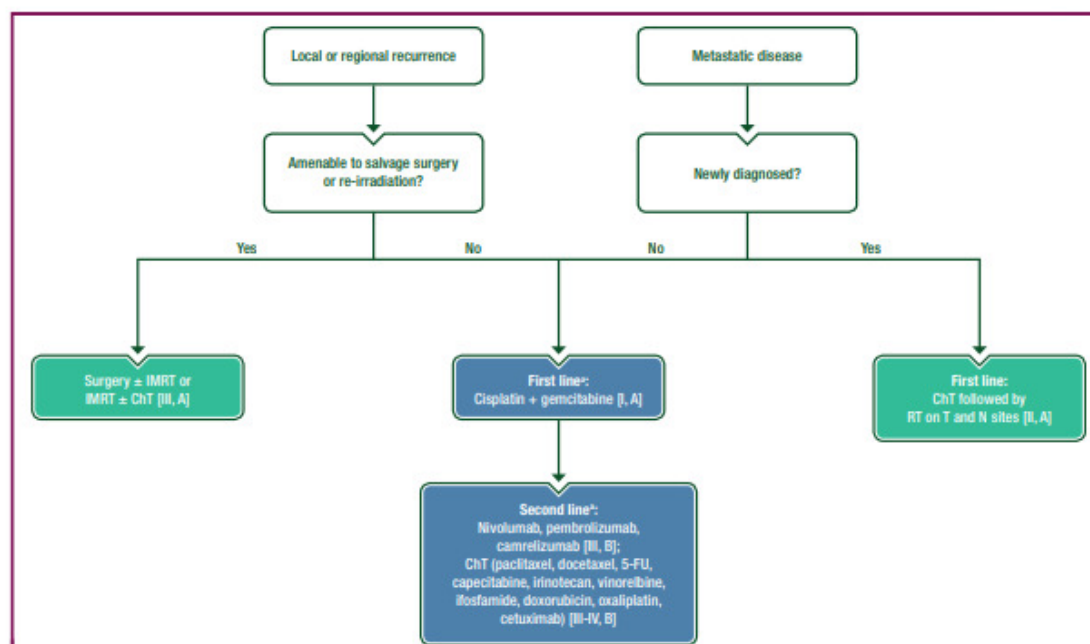


Figure 2. Treatment algorithm for recurrent and/or metastatic NPC.

5-FU, 5-fluorouracil; ChT, chemotherapy; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; N, node; NPC, nasopharyngeal cancer; RT, radiotherapy; T, tumour.

* Consider RT [III, B] or surgery [IV, C] on metastatic sites.

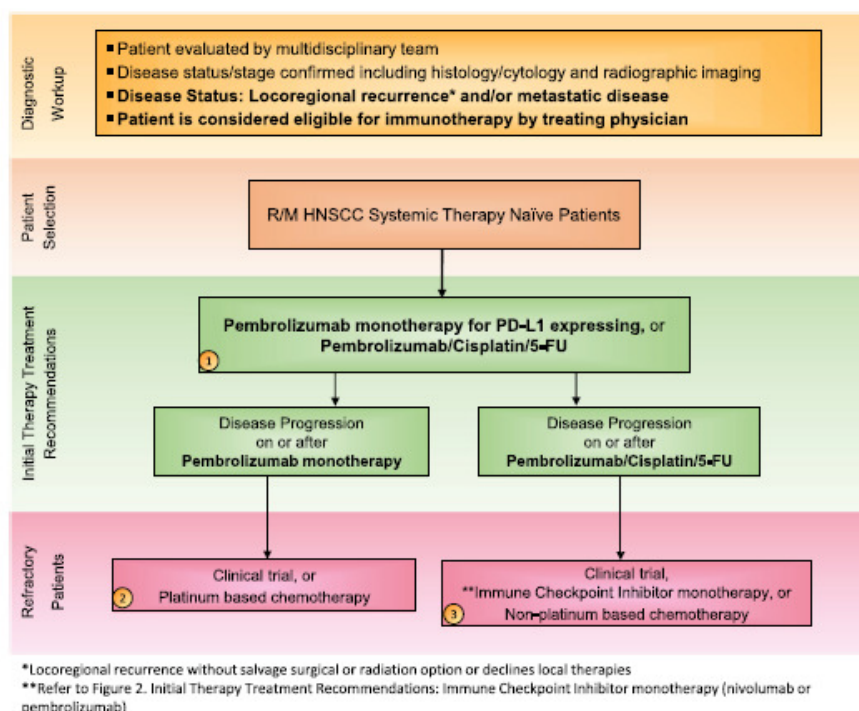
-UK Head and Neck Cancer Guidelines 2016-BAHNO^[30].

Establece las siguientes recomendaciones:

- En pacientes con enfermedad recurrente o metastásica la terapia triple con platino, 5-FU y cetuximab podría obtener los mejores resultados para aquellos con un buen ECOG-PS. En caso contrario, se optaría por una combinación de platino y cetuximab o platino y 5FU.
- En pacientes con enfermedad recurrente no resecable, debería proponerse al paciente la inclusión en un ensayo clínico.

-The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) 2019^[5]:

Este documento recomienda con categoría 1 de evidencia la utilización de pembrolizumab en pacientes con tumores CCECC R/M que no han recibido tratamiento previo con derivados de platino para la enfermedad R/M. La recomendación incluye la utilización de pembrolizumab en monoterapia en pacientes con CPS $\geq$ 20 y CP $\geq$ S1 y pembrolizumab combo sin restricción ligada al valor del biomarcador. Proponen el siguiente algoritmo de tratamiento:



1 Treatment Algorithm 1: First-line treatment for R/M HNSCC patients. Immunotherapy treatment algorithm for R/M Systemic Therapy Naïve

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional (consulta realizada el 6 de abril de 2020):

AEMPS: No se dispone aún del documento de posicionamiento terapéutico

SEOM^[31]: Ha elaborado un informe muy reciente en el que concluye con las siguientes recomendaciones:

- Pembrolizumab en monoterapia es más eficaz que el esquema Extreme en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello recurrente/metastásico con expresión PD-L1 CPS $\geq$ 20.
- Pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino es más eficaz que el esquema Extreme en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello recurrente/metastásico con expresión PD-L1 CPS $\geq$ 1.

- En el subgrupo de pacientes con expresión PD-L1 CPS ≥ 1 a < 20 la combinación pembrolizumab + quimioterapia presenta beneficio significativo. En el caso de no susceptibilidad de quimioterapia para este subgrupo podría utilizarse pembrolizumab en monoterapia con un menor beneficio relativo ya que el subgrupo CPS ≥ 1 demuestra beneficio significativo.
- Dado que existe menor tasa de respuestas, aunque muy duraderas con pembrolizumab en monoterapia, en los pacientes más sintomáticos susceptibles de ser tratados con quimioterapia basada en platino recomendamos la combinación pembrolizumab + quimioterapia aún en el subgrupo PD-L1 CPS ≥ 20 .
- En los pacientes con PD-L1 CPS < 1 el esquema Extreme sigue siendo el estándar.

A nivel internacional (consulta realizada el 20 de abril de 2021):

Scottish Medicine Consortium, 7 August 2020 ^[32]

Se recomienda una aprobación con restricciones; se acepta la utilización de pembrolizumab en monoterapia o combinado con 5-fluorouracilo y platino en pacientes adultos con CCECC R/M no tratados previamente y cuyos tumores expresen PD-L1 CPS ≥ 1 siempre que la duración máxima del tratamiento sea de 2 años.

CADTH, 22 December 2020 ^[33]:

El *Expert Review Committee* acepta la utilización de pembrolizumab en monoterapia en pacientes adultos con CCECC R/M no tratados previamente y cuyos tumores expresen PD-L1 CPS ≥ 1 y combinado con 5-fluorouracilo y platino independientemente del nivel de expresión de PD-L1, siempre que la duración máxima del tratamiento sea de 35 ciclos y el coste-efectividad sea mejorado hasta un nivel aceptable para este organismo.

NICE, 25 November 2020 ^[34]:

Recomienda la utilización de pembrolizumab como opción de tratamiento en pacientes adultos con CCECC R/M no tratados previamente y cuyos tumores expresen PD-L1 CPS ≥ 1 . Solo si se cumple que:

- Sea utilizado en monoterapia
- La duración máxima del tratamiento sean 2 años
- Se mantengan los acuerdos comerciales de precios
-

No se recomienda el tratamiento combinado de pemetrexed y quimioterapia por exceder el coste efectividad estimado, el umbral que considera aceptable este organismo. Esta decisión se toma teniendo en cuenta que en UK, el tratamiento de elección para tumores que están fuera de la cavidad oral no considera la utilización de cetuximab en primera línea, hecho que si ocurre para los tumores de la cavidad oral.

Haute Autorité de Santé, 18 juin 2020 ^[35]

Propone la financiación de pembrolizumab en monoterapia o combinado con 5-fluorouracilo y platino en pacientes adultos con CCECC R/M no tratados previamente y cuyos tumores expresen PD-L1 CPS ≥ 1 . Para la elección entre tratamiento en monoterapia o combinado se tendrá en cuenta: 1) el estado general del paciente; 2) el perfil de toxicidad de ambos tratamientos; 3) la carga tumoral del paciente en el momento del diagnóstico.

5.4.3 Opiniones de expertos

Según la opinión del Dr. Ho del Department of Oncology of Johns Hopkins University School of Medicine ^[36]: "La inmunoterapia ya es una parte integral del manejo de los tumores de CCECC,

especialmente en la etapa recurrente y/o metastásica, y es preferible a las terapias citotóxicas convencionales debido a un perfil de toxicidad generalmente más favorable. Se espera que el papel del pembrolizumab en el tratamiento de CCECC se expanda a otros contextos, como la terapia de combinación definitiva y la terapia neoadyuvante para CCECC localmente avanzado."

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

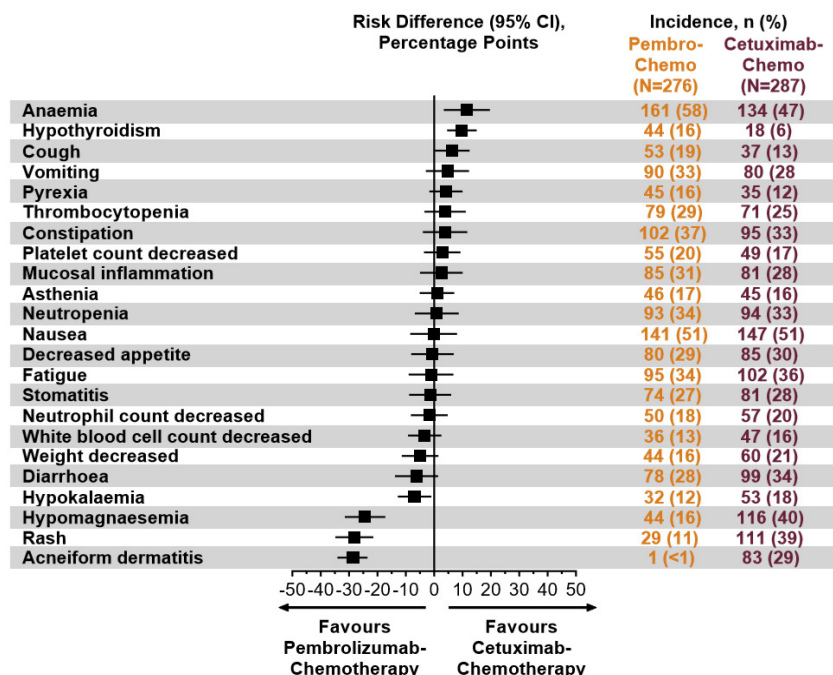
La evaluación de la seguridad se basa en datos del ensayo pivotal fase III (KEYNOTE-048) Además, se utilizan los datos incluidos en el informe EPAR de la EMA y en la ficha técnica de pembrolizumab.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

El perfil de seguridad de los brazos de pembrolizumab combo y monoterapia, está basado en los resultados obtenidos en el segundo análisis interino (IA2) de todos los participantes del KEYNOTE-048, realizado el 13/06/2018 cuando todos los participantes llevaban al menos 17 meses de seguimiento. En el análisis de seguridad se incluyeron 863 pacientes.

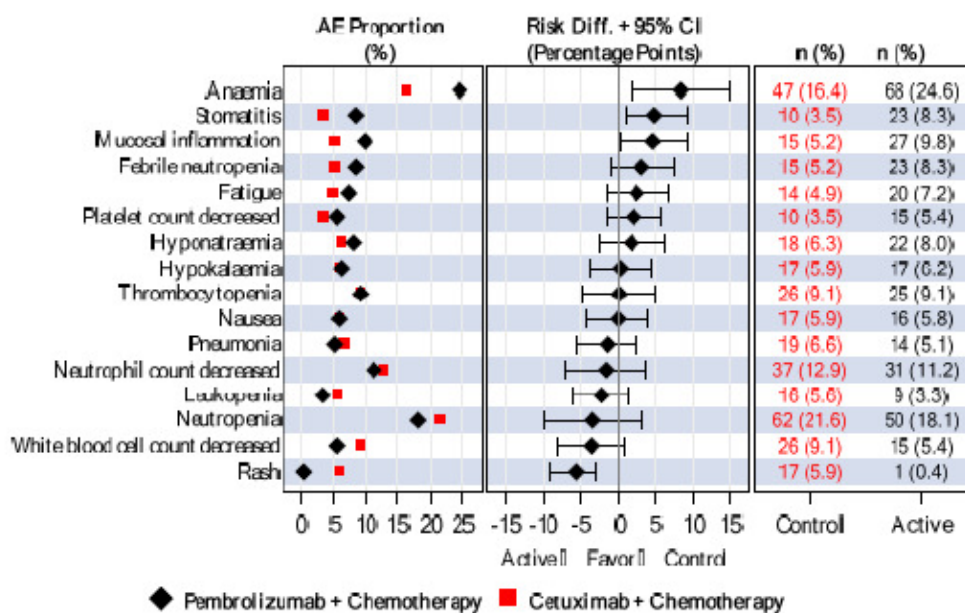
PEMBROLIZUMAB COMBO vs TRATAMIENTO ESTANDAR

El patrón de efectos adversos (EAs) y su incidencia fue similar en el grupo de pacientes asignados a pembrolizumab combo y al tratamiento estándar (98,2% vs 99,7%, respectivamente). En el grupo de pembrolizumab combo hubo menos toxicidad cutánea, hipomagnesemia e hipokalemia, lo cual es consistente con el perfil conocido de seguridad del cetuximab. En el grupo de pacientes tratados con el tratamiento estándar se observó una menor proporción de anemia, hipotiroidismo e incrementos de los valores de creatinina. Otros EAs que se detectaron con mayor incidencia en el grupo de pembrolizumab combo fueron: fracaso renal agudo (6,5% vs 3,1%), neuropatía periférica (5,8% vs 2,8%), neuropatía periférica sensorial (5,8% vs 2,4%) y parestesias (4,0% vs 2,8%). Los EAs con una incidencia $\geq 15\%$ se exponen de forma comparativa en la siguiente figura:



Diferencia de riesgo de EAs en la ITT (análisis final). Burtne 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). Lancet2019;394(10212):1915-1928. (Figura del Apéndice)^[24]

La proporción de eventos adversos grado ≥ 3 (95,3% vs 96,9%, respectivamente) así como las tasas de incidencia ajustadas por tiempo de exposición (238 y 289/100 personas-año) fueron comparables en ambos grupos de tratamiento. Cuando se ajusta por tiempo de exposición, la proporción de pacientes con estomatitis o inflamación de las mucosas fue mayor en los pacientes del grupo de pembrolizumab combo (13,1 vs 6,6 y 15,7 vs 8,9, respectivamente). Los EAs con una incidencia $\geq 5\%$ fueron: anemia (24,6% vs 16,4%), disminución del número de neutrófilos (11,2% vs 12,9%), neutropenia (18,1% vs 21,6%), inflamación de las mucosas (9,8% vs 5,2%), trombocitopenia (9,1% vs 9,1%), neutropenia febril (8,3% vs 5,2%), estomatitis (8,3% vs 3,5%), hiponatremia (8,0% vs 6,3%), fatiga (7,2% vs 4,9%), hipokalemia (6,2% vs 5,9%), náuseas (5,8% vs 5,9%), neumonía (5,1% vs 6,6%), leucopenia (3,3% vs 5,6%) y rash (5,9% vs 0,4%).



Diferencia de riesgos de EAs grado ≥ 3 , con una incidencia $\geq 5\%$, análisis IA2, población ITT. Figura del EPAR^[3]

La proporción de EAs grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento, así como el tiempo hasta la aparición del EA fue comparable entre los dos grupos (71,0 vs 69,0%). En el grupo de pembrolizumab combo, la incidencia de fracaso renal agudo (1,4%) y shock séptico (2,2%) fue mayor que en grupo de tratamiento estándar (0,3 y 0,0%, respectivamente).

Se observaron diferencias en la incidencia de efectos adversos graves (EAGs) (58,7% vs 49,1%) y también en los EAGs relacionados con el tratamiento (37% vs 25,4%), siendo este tipo de EAs más frecuentes en el grupo de pembrolizumab combo. Neutropenia febril (5,8 vs 4,9%), neumonía (5,4 vs 6,3%), anemia (5,1 vs 3,1%) e infección pulmonar fueron los EAGs más frecuentes en el grupo de pembrolizumab combo; en este mismo grupo los EAGs relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron neutropenia febril (5,1%), anemia (4,0%), estomatitis (2,9%) y neutropenia (2,5%).

La proporción de pacientes con alteraciones analíticas fue comparable entre los dos grupos: incremento de la glucosa (54,9 vs 65,6%), disminución de la hemoglobina (89,4 vs 78,3%), disminución de los leucocitos (79,3 vs 84,8%), disminución de los neutrófilos (67,2 vs 71,1%) y disminución de las plaquetas (73,2 vs 76,3%). En el grupo de pacientes tratados con pembrolizumab combo se incrementaron con más frecuencia los valores de creatinina (36% vs 27%).

Tabla 2. Resultados de seguridad. Burtneß 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). Lancet 2019;394(10212):1915-1928.

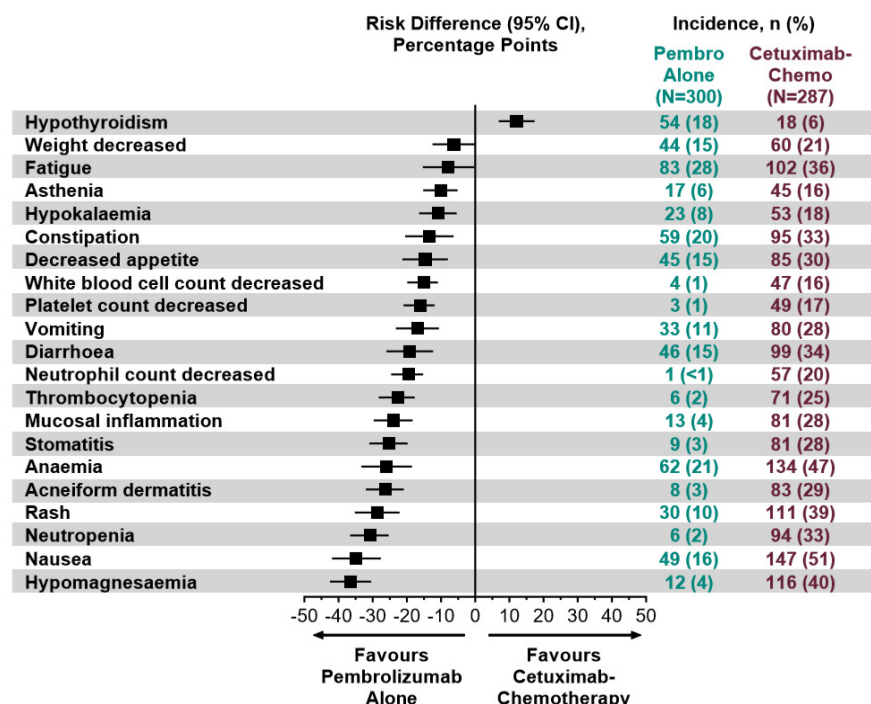
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pembrolizumab combo (N=276)	Tratamiento estándar (N=287)	RAR (IC 95%) (%)	P	NNH o NND (IC 95%)
--	-----------------------------	------------------------------	------------------	---	--------------------

De cualquier grado (≥15%)	161 (58%)	134 (47%)	11,6(3,419,8)	0,0054	9(295)
- Anemia	93 (34%)	94 (33%)	0,9(-6,88,7)		
- Neutropenia	79 (29%)	71 (25%)	3,9(-3,411,2)		
- Trombocitopenia	44 (16%)	18 (6%)	9,7(4,514,8)	0,0002	10(227)
- Hipotiroidismo	102 (37%)	95 (33%)	3,9(-4,011,7)		
- Estreñimiento	78 (28%)	99 (34%)	-6,2(-13,91,4)		
- Diarrea	141 (51%)	147 (51%)	-0,1(-8,48,1)		
- Náuseas	74 (27%)	81 (28%)	-1,4(-8,86,0)		
- Estomatitis	90 (33%)	80 (28%)	4,7(-2,812,3)		
- Vómitos	46 (17%)	45 (16%)	1,0(-5,17,1)		
- Astenia	95 (34%)	102 (36%)	-1,1(-9,06,8)		
- Fatiga	85 (31%)	81 (28%)	2,6(-5,0 a 10,1)		
- Inflamación mucosa	45 (16%)	35 (12%)	4,1(-1,7 a 9,9)		
- Pirexia	50 (18%)	57 (20%)	-1,7(-8,2 a 4,7)		
- Descenso recuento neutrófilos	55 (20%)	49 (17%)	2,9(-3,6 a 9,3)		
- Descenso recuento plaquetas	44 (16%)	60 (21%)	-5,0(-11,4 a 1,4)		
- Pérdida de peso	36 (13%)	47 (16%)	-3,3(-9,2 a 2,5)		
- Descenso recuento glóbulos blancos	80 (29%)	85 (30%)	-0,6(-8,2 a 6,9)		
- Disminución apetito	32 (12%)	53 (18%)	-6,9(-12,7-1,0)	0,0217	-15(-8-99)
- Hipokalemia	44 (16%)	116 (40%)	-24,5(-31,6-17,3)	<0,0001	-4(-3-6)
- Hipomagnesemia	53 (19%)	37 (13%)	6,3 (0,3 a 12,4)	0,041	16 (386 a 8)
- Tos	1 (<1%)	83 (29%)	-28,6(-33,9-23,3)	<0,0001	-4(-3-4)
- Dermatitis acneiforme	29 (11%)	111 (39%)	-28,2 (-34,9-21,5)	<0,0001	-4(-3-5)
- Reacciones cutáneas					
Grado 3-5 (≥5%)					
- Cualquier evento	235 (85%)	239 (83%)	-2,2 (-8,6 a 4,2)		
- Anemia	70 (25%)	49 (17%)	-8,1 (-14,6 a -1,6)	0,0158	-12 (-7 a -64)
- Neutropenia febril	24 (9%)	17 (6%)	-2,7 (-6,8 a 1,4)		
- Leucopenia	9 (3%)	16 (6%)	2,2 (-1,0 a 5,4)		
- Neutropenia	49 (18%)	61 (21%)	3,3 (-3,0 a 9,6)		
- Trombocitopenia	25 (9%)	26 (9%)	-0,0 (-4,6 a 4,5)		
- Náuseas	16 (6%)	17 (6%)	0,1 (-3,6 a 3,8)		
- Estomatitis	23 (8%)	10 (3%)	-4,7 (-8,4 a -0,9)	0,0146	-21 (-12-106)
- Fatiga	20 (7%)	14 (5%)	-2,3 (-6,1 a 1,5)		
- Inflamación mucosas	27 (10%)	15 (5%)	-4,4 (-8,6 a -0,2)	0,04	-23 (-12 a -443)
- Neumonía	15 (5%)	20 (7%)	1,4 (-2,4 a 5,3)		
- Disminución recuento neutrófilos	30 (11%)	37 (13%)	1,9 (-3,3 a 7,0)		
- Disminución recuento plaquetas	15 (5%)	10 (3%)	-1,9 (-5,2 a 1,4)		
- Disminución apetito	13 (5%)	10 (3%)	-1,2 (-4,3 a 2,0)		
- Hipokalemia	18 (7%)	17 (6%)	-0,6 (-4,4 a 3,2)		
- Hipomagnesemia	5 (2%)	14 (5%)	2,9 (0,1 a 5,8)		
- Hiponatremia	22 (8%)	17 (6%)	-2,0 (-6,0 a 2,0)		
- Reacciones cutáneas	1 (<1%)	17 (6%)	5,3 (2,6 a 8,0)	0,0001	19 (38 a 12)

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

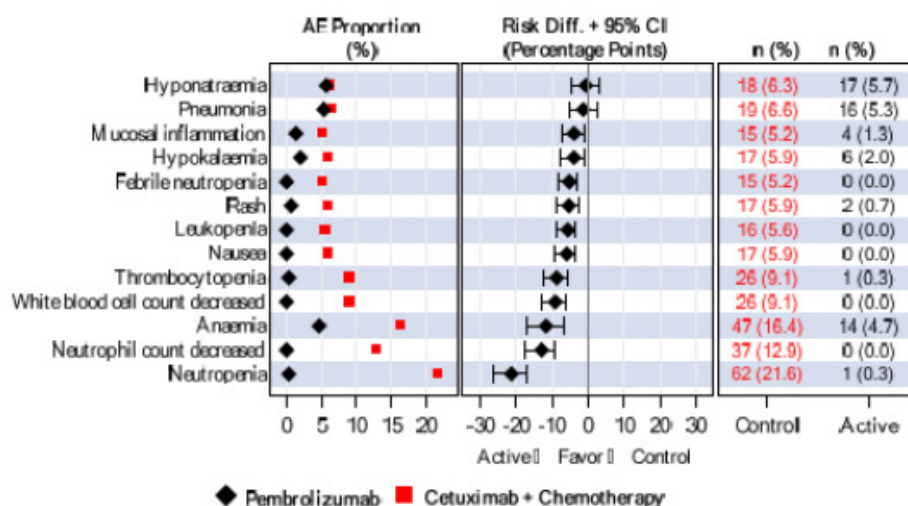
PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA vs TRATAMIENTO ESTANDAR

Aunque la proporción de pacientes que presentaron algún EA fue similar en ambos grupos, los pacientes del grupo de pembrolizumab mostraron una menor incidencia en casi todos. En el grupo de pembrolizumab monoterapia los EAs con una incidencia ≥20% fueron fatiga (27,7% vs 35,5%) y anemia (21,0% vs 46,0%). Se observó una menor incidencia de todos los EAs a excepción del hipotiroidismo, esperable por el perfil de seguridad del pembrolizumab. Los EAs con una incidencia ≥15% se exponen de forma comparativa en la siguiente figura:



Diferencia de riesgo de EAs en la ITT (análisis final). Burtne 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). Lancet 2019;394(10212):1915-1928. (Figura del Apéndice)^[24]

La proporción de eventos adversos grado ≥ 3 fue bastante inferior en los pacientes del grupo de pembrolizumab monoterapia (54,0% vs 83,6%, respectivamente). Los EAs con una incidencia $\geq 5\%$ en el grupo de pembrolizumab fueron: hiponatremia (5,7%) y neumonía (5,3%); mientras que neutropenia, anemia y disminución de los neutrófilos fueron los EAs más frecuentes en el grupo de tratamiento estándar con una incidencia $>10\%$. Las tasas ajustadas a exposición (34,33 y 265,7/100 persona-año) confirmaron el mejor perfil de toxicidad de pembrolizumab.



Diferencia de riesgos de EAs grado ≥ 3 , con una incidencia $\geq 5\%$, análisis IA2, población ITT. Figura del EPAR^[3]

La incidencia de AEs grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento fue mucho menor en el grupo de pembrolizumab monoterapia (16,7% vs 69,0%). Pocos más casos de neumonitis grado ≥ 3 fueron observados en el grupo de pembrolizumab (1,3% vs 0,3%). La mediana de tiempo hasta la aparición de un efecto adverso grado ≥ 3 fue considerablemente mayor en el grupo tratado con pembrolizumab monoterapia (62,5 vs 22 días).

Tanto los EAGs (40,3% vs 49,1%) como los EAGs relacionados con el tratamiento (9,0% vs 25,4%) fueron menos frecuentes en el grupo de pembrolizumab. Los EAGs más frecuentes relacionados con la administración de pembrolizumab monoterapia fueron: neumonitis (1%) y fracaso renal agudo (0,7%).

La proporción de pacientes con alteraciones analíticas fue menor para el grupo de pembrolizumab monoterapia: disminución de la hemoglobina (51,7 vs 78,3%), disminución de los leucocitos (11,2 vs 74,4%), disminución del magnesio (15,8 vs 75,5%), disminución de los neutrófilos (7,3 vs 71,1%) y disminución de las plaquetas (11,5 vs 76,3%). En el grupo de pacientes tratados con pembrolizumab monoterapia se incrementaron con más frecuencia los valores de calcio (22,1% vs 12,8%).

Tabla 3. Resultados de seguridad. Burtneß 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). Lancet 2019;394(10212):1915-1928.

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Pembrolizumab monoterapia (N=300)	Tratamiento estándar (N=287)	RAR (IC 95%) (%)	P	NND (IC 95%)
De cualquier grado (≥15%)	62 (21%)	134 (47%)	-26,0 (-33,4 a -18,7)	<0,0001	-4 (-3 a -5)
- Anemia	6 (2%)	94 (33%)	-30,8 (-36,4 a -25,1)	<0,0001	-3,3 (-3-4)
- Neutropenia	6 (2%)	71 (25%)	-22,7 (-28,0 a -17,5)	<0,0001	-4,4 (-4-6)
- Trombocitopenia	55 (18%)	18 (6%)	12,1 (6,9 a 17,3)	<0,0001	8,3(15 a 6)
- Hipotiroidismo	59 (20%)	95 (33%)	-13,4 (-20,5 a -6,4)	0,0002	-7,4(-5-16)
- Estreñimiento	46 (15%)	99 (34%)	-19,2 (-26,0 a -12,3)	<0,0001	-5,2(-4-8)
- Diarrea	49 (16%)	147 (51%)	-34,9 (-42,0 a -27,7)	<0,0001	-2,9(-2-4)
- Náuseas	9 (3%)	81 (28%)	-25,2 (-30,8 a -19,7)	<0,0001	-4,0(-3-5)
- Estomatitis	33 (11%)	80 (28%)	-16,9 (-23,2 a -10,6)	<0,0001	-5,9(-4-9)
- Vómitos	17 (6%)	45 (16%)	-10,0 (-15,0 a -5,1)	0,0001	-10,0(-7-20)
- Astenia	83 (28%)	102 (36%)	-7,9 (-15,4 a -0,4)	0,0397	-12,7(-7-270)
- Fatiga	13 (4%)	81 (28%)	-23,9 (-29,6 a -18,2)	<0,0001	-4,2(-3-5)
- Inflamación mucosa	38 (13%)	35 (12%)			
- Pirexia	1 (<1%)	57 (20%)	-19,5 (-24,2 a -14,9)	<0,0001	-5,1(-4-7)
- Descenso recuento neutrófilos	3 (1%)	49 (17%)	-16,1 (-20,6 a -11,6)	<0,0001	-6,2(-5-9)
- Descenso recuento plaquetas	44 (15%)	60 (21%)	-6,2 (-12,4 a -0,1)	0,0477	-16,0(-8-1616)
- Pérdida de peso	4 (1%)	47 (16%)	-15,0 (-19,5 a -10,6)	<0,0001	-6,6(-5-9)
- Descenso recuento glóbulos blancos	45 (15%)	85 (30%)	-14,6 (-21,3 a -8,0)	<0,0001	-6,8(-5-13)
- Disminución apetito	23 (8%)	53 (18%)	-10,8 (-16,2 a -5,4)	0,0001	-9,3(-6-19)
- Hipokalemia	12 (4%)	116 (40%)	-36,4 (-42,5 a -30,3)	<0,0001	-2,7(-2-3)
- Hipomagnesemia	40 (13%)	37 (13%)			
- Tos	8 (3%)	83 (29%)	-26,3 (-31,8 a -20,7)	<0,0001	-3,8(-3-5)
- Dermatitis acneiforme	30 (10%)	111 (39%)	-28,7 (-35,3 a -22,1)	<0,0001	-3,5(-3-5)
- Reacciones cutáneas					
Grado 3, 4 ó 5 (≥25%)					
- Cualquier evento	164 (55%)	239 (83%)	-28,6 (-35,7 a -21,5)	<0,0001	-3 (-3 a -5)
- Anemia	14 (5%)	49 (17%)	-12,4 (-17,4 a -7,4)	<0,0001	-8 (-6 a -13)
- Neutropenia febril	0	17 (6%)	-5,9 (-8,7 a -3,2)	<0,0001	-17 (-12 a -31)
- Leucopenia	0	16 (6%)	-5,6 (-8,2 a -2,9)	<0,0001	-18 (-12 a -34)
- Neutropenia	1 (<1%)	61 (21%)	-20,9 (-25,7 a -16,1)	<0,0001	-5 (-4 a -6)
- Trombocitopenia	1 (<1%)	26 (9%)	-8,7 (-12,1 a -5,3)	<0,0001	-11 (-8 a -19)
- Náuseas	0	17 (6%)	-5,9 (-8,7 a -3,2)	<0,0001	-17 (-12 a -31)
- Estomatitis	0	10 (3%)	-3,5 (-5,6 a -1,4)	0,0013	-29 (-18 a -73)
- Fatiga	9 (3%)	14 (5%)	-1,9 (-5,0a1,3)		
- Inflamación mucosas	4 (1%)	15 (5%)	-3,9 (-6,8 a -1,0)	0,0081	-26 (-15 a -99)
- Neumonía	17 (6%)	20 (7%)	-1,3 (-5,2a2,6)		
- Disminución recuento neutrófilos	0	37 (13%)	-12,9 (-16,8 a -9,0)	<0,0001	-8 (-6 a -11)
- Disminución recuento plaquetas	0	10 (3%)	-3,5 (-5,6 a -1,4)	0,0013	-29 (-18 a -73)
- Disminución apetito	3 (1%)	10 (3%)	-2,5 (-4,9 a -0,1)	0,0426	-40(-20 a -1213)
- Hipokalemia	6 (2%)	17 (6%)	-3,9 (-7,1 a -0,8)	0,0146	-25 (-14 a -131)
- Hipomagnesemia	0	14 (5%)	-4,9 (-7,4 a -2,4)	0,0001	-21 (-14 a -42)
- Hiponatremia	18 (6%)	17 (6%)	0,1 (-3,8a3,9)		
- Reacciones cutáneas	2 (<1%)	17 (6%)	-5,3 (-8,1 a -2,4)	0,0004	-19 (-12 a -42)

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Muertes

Se detectaron 25 AEs (8,3%) con resultado de muerte en el grupo de pembrolizumab combo, 32 (11,6%) en el grupo de pembrolizumab monoterapia y 28 (10%) en el grupo de tratamiento estándar, en los 90 días posteriores a la última dosis administrada.

Los EAs que el investigador consideró relacionados con los tratamientos administrados fueron:

-pembrolizumab monoterapia (n=3, 1%): neumonitis (1), coagulación intravascular diseminada (1) y enfermedad autoinflamatoria (1).

-pembrolizumab combo (n=11, 4%): bronquitis (1), shock séptico (5), sepsis pulmonar (1), enfermedad pulmonar intersticial (1), hemorragia tumoral (1), hemorragia (1) e isquemia cerebral (1).

-tratamiento estándar (n=8, 3%): neumonía (3), sepsis (2), hipoxia (1), osteomielitis (1) y trombosis arterial pulmonar (1).

Efectos adversos de especial interés (EAEIs)

También se registraron una serie de efectos adversos que habían sido previamente especificados. Los detectados con una incidencia $\geq 1\%$ fueron: colitis, hipertiroidismo, hipotiroidismo, reacciones infusionales, neumonitis y toxicidad cutánea severa. En los pacientes del grupo de pembrolizumab monoterapia o combo el EAEI más frecuente fue el hipotiroidismo (18,0% y 15,2%, respectivamente); en el grupo de tratamiento estándar la toxicidad cutánea severa (7,0%).

Event	Pembrolizumab (N=300)		Pembrolizumab-Chemotherapy (N=276)		Cetuximab-Chemotherapy (N=287)	
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5†	Any Grade	Grade 3, 4, or 5‡	Any Grade	Grade 3, 4, or 5
Any event	93 (31%)	21 (7%)	73 (26%)	15 (5%)	68 (24%)	30 (10%)
Hypothyroidism	55 (18%)	0	44 (16%)	0	18 (6%)	0
Pneumonitis	19 (6%)	5 (2%)	15 (5%)	5 (2%)	3 (1%)	2 (<1%)
Hyperthyroidism	8 (3%)	1 (<1%)	12 (4%)	0	3 (1%)	0
Severe skin reactions	8 (3%)	6 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	20 (7%)	19 (7%)
Infusion reactions	4 (1%)	2 (<1%)	6 (2%)	2 (<1%)	27 (9%)	6 (2%)
Colitis	3 (1%)	2 (<1%)	7 (3%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Hepatitis	3 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Nephritis	3 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Pancreatitis	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Adrenal insufficiency	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Encephalitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Hypophysitis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Uveitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Myocarditis	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Myositis	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Thyroiditis	0	0	1 (<1%)	0	0	0

* Listed are all adverse events of interest to pembrolizumab that occurred during randomly allocated study treatment or within the 30 days thereafter (within 90 days for serious events) regardless of their attribution to treatment or immune relatedness by the investigator. The as-treated population included all participants who underwent randomization and received ≥ 1 dose of study treatment. Events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab group.

† One (<1%) participant in the pembrolizumab group died from an adverse event of interest: pneumonitis.

‡ One (<1%) participant in the pembrolizumab-chemotherapy group died from an adverse event of interest: pneumonitis (recorded in the study database by the investigator as interstitial lung disease).

Efectos adversos de especial interés, análisis final. Burtne 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). Lancet2019;394(10212):1915-1928. (Figura del Apéndice)²⁴¹

Interrupciones/suspensiones del tratamiento

La proporción de pacientes con EAs en los que fue necesario suspender el tratamiento fue del 30,8%, 12% y 27,2%, respectivamente en los grupos de pembrolizumab combo, pembrolizumab monoterapia y tratamiento estándar. Se consideraron relacionadas con el tratamiento un 22,8%, 4,7% y 19,9%, respectivamente.

La proporción de pacientes con EAs en los que fue necesario interrumpir el tratamiento fue del 64,1%, 30,7% y 63,4%, respectivamente en los grupos de pembrolizumab combo, pembrolizumab monoterapia y tratamiento estándar. Se consideraron relacionadas con el tratamiento un 53,6%, 17,7% y 50,5%, respectivamente.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos,

No disponemos de ensayos clínicos comparativos con objetivos principales de seguridad. Los datos de seguridad del ensayo pivotal se encuentran en el apartado anterior.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

En el EPAR se proporcionan datos de seguridad adicionales de pembrolizumab procedentes de dos bases de datos, una de referencia (RSD) y otras de pacientes con CCECC en otra indicación que podrían servir de base para establecer si los efectos adversos registrados en el KEYNOTE-048 son similares a los ya descritos y que incluyen un total de 3830 pacientes. La siguiente tabla expone los estudios de los que procedían todos los pacientes tratados con pembrolizumab:

Dataset	Population	Nomenclature in Tables	Nomenclature in Text
KEYNOTE-048 pembrolizumab plus chemotherapy	(N=276): Safety data from participants with R/M HNSCC who received pembrolizumab in combination with chemotherapy in KEYNOTE-048	KN048 Data for MK-3475 + Chemotherapy	Pembrolizumab plus chemotherapy*
KEYNOTE-048 pembrolizumab	(N=300): Safety data from participants with R/M HNSCC who received pembrolizumab as monotherapy in KEYNOTE-048	KN048 Data for MK-3475	Pembrolizumab monotherapy*
KEYNOTE-048 standard treatment	(N=287): Safety data from participants with R/M HNSCC who received cetuximab in combination with chemotherapy in KEYNOTE-048	KN048 Data for SOC	Standard treatment*
HNSCC pembrolizumab safety	(N=609): Pooled safety data from participants with R/M HNSCC who received pembrolizumab as monotherapy in KEYNOTE-040, KEYNOTE-012, and KEYNOTE-055	HNSCC Safety Dataset for MK-3475	HNSCC pembrolizumab monotherapy
Pembrolizumab monotherapy reference safety	(N=3830): Pooled safety data from participants who received at least 1 dose of pembrolizumab in KEYNOTE-001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 (NSCLC, melanoma), KEYNOTE-002 (original phase, melanoma), KEYNOTE-006 (melanoma), KEYNOTE-010 (NSCLC), KEYNOTE-013 Cohort 3 (Hodgkin's lymphoma), KEYNOTE-024 (NSCLC), KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 (urothelial cancer), and KEYNOTE-087 (classical Hodgkin's lymphoma).	Reference Safety Dataset for MK-3475	Pembrolizumab monotherapy RSD

Abbreviations: HNSCC=head and neck squamous cell carcinoma; N=number; NSCLC=non-small cell lung cancer; R/M=recurrent/metastatic; RSD=reference safety dataset.
* For the 3 KEYNOTE-048 study datasets, the term "dataset" and "group" may be used interchangeably throughout the document.

Estudio pivotal KEYNOTE-048

Bases de datos para el análisis de seguridad (Tabla modificada del EPAR)^[3]

En la siguiente tabla se expone el tiempo de exposición a pembrolizumab en los diferentes estudios:

	KN048 Data for MK-3475 (N=300)	KN048 Data for MK-3475 + Chemotherapy (N=276)	KN048 Data for SOC (N=287)	HNSCC Safety Dataset for MK-3475 ^{††} (N=609)	Reference Safety Dataset for MK-3475 ^{†††} (N=3830)
Study Days On-Therapy (Months)					
Mean	6.4	7.4	6.1	4.9	6.7
Median	3.50	5.78	4.86	2.83	4.71
SD	7.04	6.64	5.84	5.42	6.05
Range	0.03 to 47.90	0.10 to 28.72	0.03 to 35.25	0.03 to 25.56	0.03 to 30.39
Number of Administrations					
Mean	9.7	10.7	8.7	8.1	11.1
Median	6.00	8.00	7.00	5.00	8.00
SD	9.39	9.11	8.10	8.50	9.56
Range	1.00 to 40.00	1.00 to 35.00	1.00 to 48.00	1.00 to 52.00	1.00 to 59.00

Each subject is counted once on each applicable duration category row.
Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date + 1.
^{††} Includes all subjects who received at least one dose of MK-3475 in KN012 Cohorts B and B2, KN040 and KN055.
^{†††} Includes all subjects who received at least one dose of MK-3475 in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3; KN002 (original phase), KN006, and KN010, KN013-Cohort 3, KN024, KN045, KN052 and KN087.
MK-3475 Database Cutoff Date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, KN054: 02OCT2017)
MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, KN024: 10JULY2017)
MK-3475 Database Cutoff Date for HNSCC (KN012-HNSCC: 26APR2016, KN040: 15MAY2017, KN048: 13JUN2018, KN055: 22APR2016)
MK-3475 Database Cutoff Date for cHL (KN013-Cohort 3: 27SEP2016, KN087: 25SEP2016)
MK-3475 Database Cutoff Date for Bladder (KN045: 18JAN2017, KN052: 09MAR2017)

Source: [ISS: adam-adil; adevsun]

Tiempo de exposición (Tabla del EPAR)^[3]

La mediana de duración de la exposición al tratamiento fue más larga en el grupo de pembrolizumab combo (5,78 meses) pero más corta en el grupo de pembrolizumab monoterapia (3,50 meses) si lo comparamos con la base datos de referencia (4,71 meses) y la base datos de CCECC (2,83 meses). Esto puede ser un reflejo de la progresión más rápida en segunda línea y de las diferentes indicaciones.

Aunque la frecuencia de EAs de forma global fue comparable entre las distintas bases de datos, la proporción de EAs de todas las categorías fue mayor en el grupo de pembrolizumab combo. La incidencia de EAs relacionados con el tratamiento fue del 95,3% para pembrolizumab combo, 71,8% para pembrolizumab en RSD y 63,5% para pembrolizumab en CCECC. La incidencia y el patrón de EAs más frecuentes para pembrolizumab combo son diferentes de los encontrados en las bases de datos. Sin embargo, en el caso del grupo de pembrolizumab monoterapia del KEYNOTE-048, los datos son similares con la excepción de una mayor frecuencia de hipotiroidismo (13% vs 8,1%) respecto a los datos de RSD, que fue sin embargo consistente con los datos disponibles en CCECC (11,2%).

La incidencia global de EAs grado ≥ 3 (71%, 15,1% y 13,6%) y EAs relacionados con el tratamiento (37%, 10,5% y 9,9%), fue mayor que la encontrada en las dos bases de datos. En el caso de pembrolizumab monoterapia la incidencia fue similar (16,7% y 9,0%, respectivamente).

En cuanto a los EAs con resultado de muerte, la incidencia con pembrolizumab combo fue mayor que la registrada en las dos bases de datos (4,1% y 8,9%, respectivamente). Respecto a pembrolizumab monoterapia fue comparable a la registrada en la base de datos de CCECC, pero mayor a la de la base datos RSD (8,3%).

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Embarazo:

No hay datos relativos al uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, en modelos murinos de gestación se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PD-L1 altera la tolerancia al feto y conduce a un aumento de la pérdida fetal. Estos resultados indican un posible riesgo, de acuerdo a su mecanismo de acción, de que la administración de pembrolizumab durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluido aumento de las tasas de abortos o de fetos nacidos muertos. Se sabe que las inmunoglobulinas humanas G4 (IgG4) atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, siendo una IgG4, pembrolizumab tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Pembrolizumab no se debe usar durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer precise tratamiento con pembrolizumab.

Lactancia:

Se desconoce si pembrolizumab se excreta en la leche materna. Dado que se sabe que los anticuerpos se pueden excretar en la leche materna, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pembrolizumab, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con pembrolizumab para la madre.

Fertilidad:

No se dispone de datos clínicos relativos a los posibles efectos de pembrolizumab sobre la fertilidad. No hubo efectos notables en los órganos reproductores masculinos y femeninos en monos, de acuerdo a los estudios de toxicidad a dosis repetidas de 1 mes y 6 meses.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en su formulación.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas farmacocinéticas con pembrolizumab. Como pembrolizumab se elimina de la circulación mediante catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas. Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o de inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento con pembrolizumab, debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de pembrolizumab. Sin embargo, se puede usar corticoides sistémicos u otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con pembrolizumab, para tratar las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario.

Precauciones específicas

En general, la frecuencia observada de reacciones adversas del tratamiento con pembrolizumab en combinación es mayor que la de pembrolizumab en monoterapia o quimioterapia sola, lo que es un reflejo de la contribución de cada uno de estos componentes. Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben valorar el balance beneficio/riesgo de las opciones de tratamiento disponibles (pembrolizumab en monoterapia o pembrolizumab en combinación con quimioterapia) en pacientes con CCECC cuyos tumores expresen PD-L1.

Al evaluar el estado de PD-L1 del tumor, es importante que se elija una metodología bien validada y robusta para reducir al mínimo los resultados falsos negativos o falsos positivos.

7. AREA ECONÓMICA

El apartado del área económica del informe ha sido realizado siguiendo las recomendaciones contenidas en la "Guía de Evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos, Guía práctica asociada al programa MADRE 4.0, noviembre 2016"^[2].

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

El precio oficial (notificado) se ha calculado a partir del PVL, con los descuentos legalmente vigentes en cada caso, más el 4% de IVA.

El cálculo de las dosis se realizó considerando una superficie corporal de 1,7m² o un peso de 70kg, teniendo en cuenta el número de viales utilizados para cada día de tratamiento con aprovechamiento de estos y utilizando la presentación más económica.

No se tienen en cuenta los costes directos por ser similares en las distintas alternativas, a excepción de la prueba de detección de la expresión de PD-L1.

En este análisis no se valora el impacto económico que supondría la próxima disponibilidad en el mercado del biosimilar del cetuximab, que haría necesario realizar un nuevo cálculo de los costes teniendo en cuenta el descuento aplicable del biosimilar respecto al fármaco original. Este hecho podría modificar la dominancia de las distintas alternativas.

Tabla 7.1.1. Costes de la terapia con el medicamento y con las diferentes alternativas		
	Medicamento	
	Pembrolizumab combo	Tratamiento estándar
Precio unitario (PVL-7,5%+IVA)	Coste vial 100 mg pembrolizumab: 3430,50 € (34,30 €/mg) Coste vial 50mg cisplatino: 11,1596 € (0,23€/mg) Coste vial 5000 mg 5-FU: 10,78€ (0,0022€/mg)	Coste vial cetuximab 100 mg: 169,28€ (1,69€/mg) Coste vial 50mg cisplatino: 11,1596 € (0,23€/mg) Coste vial 5000 mg 5-FU: 10,78€ (0,0022€/mg)
Posología	Pembrolizumab: 200 mg/ 21 días + Cisplatino: 100mg/m²/21 días + 5-FU: 4000mg/m²/21 días	Cetuximab semanal: 1^{er} ciclo: 400 mg/m² y resto de dosis 250 mg/m² Ciclos posteriores: 250 mg/m² + Cisplatino: 100mg/m²/21 días + 5-FU: 4000mg/m²/21 días
Coste por ciclo de 21 días*	Ciclos 1-6: 6915,06€ Ciclos sucesivos: 6.861,00 €	Ciclo 1: 2.639,76€ Ciclos 2-5: 2208,81 € Ciclos a partir del 7: 2.154,75€

Coste día de tratamiento	Ciclos 1-6:329,29 Ciclos sucesivos: 326,71	Ciclo 1: 125,70€ Ciclos 2-6: 105,18€ Ciclos a partir del 7: 102,61€
Población ITT		
Coste tratamiento completo**	49.004,69 €	16.695,50 €
Coste incremental (diferencial)** respecto a la terapia de referencia	+32.309,19€	REFERENCIA
Población CPS≥20		
Coste tratamiento completo**	57.825,86 €	17.275,16 €
Coste incremental (diferencial) **respecto a la terapia de referencia	+40.550,70€	REFERENCIA
Población CPS≥1		
Coste tratamiento completo**	50.964,95 €	16.351,78€
Coste incremental (diferencial) **respecto a la terapia de referencia	+34.613,17€	REFERENCIA
*Estimaciones realizadas con 70 kg de peso y 1,7 m ² de superficie corporal. **Calculado a partir de la SLP para cada población del ensayo pivotal. Se asume que, a partir del séptimo ciclo, recibe monoterapia con pembrolizumab o cetuximab. ***Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado.		

Tabla 7.1.1. Costes de la terapia con el medicamento y con las diferentes alternativas		
	Medicamento	
	Pembrolizumab monoterapia	Tratamiento estándar
Precio unitario (PVL-7,5%**+IVA)	Coste vial 100 mg pembrolizumab:3.430,50 € (34,30 €/mg)	Coste vial cetuximab 100 mg: 169,28€ (1,69€/mg) Coste vial 50mg cisplatino: 11,1596 € (0,23€/mg) Coste vial 5000 mg 5-FU: 10,78€ (0,0022€/mg)
Posología	Pembrolizumab: 200 mg/ 21días	Cetuximab semanal: 1 ^{er} ciclo: 400 mg/m ² y resto de dosis 250 mg/m ² Ciclos posteriores: 250 mg/m ² + Cisplatino: 100mg/m ² /21 días + 5-FU: 4000mg/m ² /21 días
Coste por ciclo de 21 días*	Coste: 6.861,00€	Ciclo 1: 2.639,76€ Ciclos 2-5:2.208,81 € Ciclos a partir del 7: 2.154,75€

Coste día de tratamiento	326,71€	Ciclo 1: 125,70€ Ciclos 2-6: 105,18€ Ciclos a partir del 7: 102,61€
Población ITT		
Coste tratamiento completo**	22.869,70 €	16.967,33 €
Coste incremental (diferencial) ***respecto a la terapia de referencia	+5.902,37€	REFERENCIA
Población CPS≥20		
Coste tratamiento completo**	33.651,13 €	17.275,16€
Coste incremental (diferencial) ***respecto a la terapia de referencia	+16.375,97€	REFERENCIA
Población CPS≥1		
Coste tratamiento completo**	31.690,87 €	16.351,78€
Coste incremental (diferencial) ***respecto a la terapia de referencia	+15.339,09€	REFERENCIA
*Estimaciones realizadas con 70 kg de peso y 1,7 m ² de superficie corporal. **Calculado a partir de la SLP para cada población del ensayo pivotal. Se asume que, a partir del séptimo ciclo, recibe monoterapia con pembrolizumab o cetuximab. ***Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado.		

Se realiza un análisis de sensibilidad con una potencial reducción del precio en torno al 60% para pembrolizumab, obteniendo los siguientes costes de tratamiento:

Tabla 7.1.1. Costes de la terapia con el medicamento y con las diferentes alternativas		
	Medicamento	
	Pembrolizumab combo	Tratamiento estándar
Precio unitario (PVL-7,5%+IVA)	Coste vial 100 mg pembrolizumab: 1.372,2 € (13,72 €/mg) Coste vial 50mg cisplatino: 11,1596 € (0,23€/mg) Coste vial 5000 mg 5-FU: 10,78€ (0,0022€/mg)	Coste vial cetuximab 100 mg: 169,28€ (1,69€/mg) Coste vial 50mg cisplatino: 11,1596 € (0,23€/mg) Coste vial 5000 mg 5-FU: 10,78€ (0,0022€/mg)
Posología	Pembrolizumab: 200 mg/ 21 días + Cisplatino: 100mg/m ² /21 días + 5-FU: 4000mg/m ² /21 días	Cetuximab semanal: 1 ^{er} ciclo: 400 mg/m ² y resto de dosis 250 mg/m ² Ciclos posteriores: 250 mg/m ² + Cisplatino: 100mg/m ² /21 días + 5-FU: 4000mg/m ² /21 días
Coste por ciclo de 21 días*	Ciclos 1-6: 2.798,46€ Ciclos sucesivos: 2.744,4 €	Ciclo 1: 2.639,76€ Ciclos 2-5: 2.208,81 € Ciclos a partir del 7: 2.154,75€

Coste día de tratamiento	Ciclos 1-6:133,26€ Ciclos sucesivos: 130,68€	Ciclo 1: 125,70€ Ciclos 2-6: 105,18€ Ciclos a partir del 7: 102,61€
Población ITT		
Coste tratamiento completo**	19.796,4€	16.695,50 €
Coste incremental (diferencial)** respecto a la terapia de referencia	+3.136,90€	REFERENCIA
Población CPS≥20		
Coste tratamiento completo**	23.300,76 €	17.275,16 €
Coste incremental (diferencial) **respecto a la terapia de referencia	+6.025,60€	REFERENCIA
Población CPS≥1		
Coste tratamiento completo**	20.580,48 €	16.351,78 €
Coste incremental (diferencial) **respecto a la terapia de referencia	+4.228,81€	REFERENCIA
*Estimaciones realizadas con 70 kg de peso y 1,7 m ² de superficie corporal. **Calculado a partir de la SLP para cada población del ensayo pivotal. Se asume que, a partir del séptimo ciclo, recibe monoterapia con pembrolizumab o cetuximab. ***Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado.		

Tabla 7.1.1. Costes de la terapia con el medicamento y con las diferentes alternativas		
	Medicamento	
	Pembrolizumab monoterapia	Tratamiento estándar
Precio unitario (PVL-7,5%**+IVA)	Coste vial 100 mg pembrolizumab:1.372,2 € (13,72 €/mg)	Coste vial cetuximab 100 mg: 169,28€ (1;69€/mg) Coste vial 50mg cisplatino: 11,1596 € (0,23€/mg) Coste vial 5000 mg 5-FU: 10,78€ (0,0022€/mg)
Posología	Pembrolizumab: 200 mg/ 21días	Cetuximab semanal: 1 ^{er} ciclo: 400 mg/m ² y resto de dosis 250 mg/m ² Ciclos posteriores: 250 mg/m ² + Cisplatino: 100mg/m ² /21 días + 5-FU: 4000mg/m ² /21 días
Coste por ciclo de 21 días*	Coste: 2.744,4€	Ciclo 1: 2.639,76€ Ciclos 2-5:2.208,81 € Ciclos a partir del 7: 2.154,75€
Coste día de tratamiento	130,68€	Ciclo 1: 125,70€ Ciclos 2-6: 105,18€

		Ciclos a partir del 7: 102,61€
Población ITT		
Coste tratamiento completo**	9.147,60 €	16.967,33 €
Coste incremental (diferencial) ***respecto a la terapia de referencia	-7.819,73€	REFERENCIA
Población CPS≥20		
Coste tratamiento completo**	13.460,04 €	17.275,16€
Coste incremental (diferencial) ***respecto a la terapia de referencia	-3.815,12€	REFERENCIA
Población CPS≥1		
Coste tratamiento completo**	12.675,96 €	16.351,78€
Coste incremental (diferencial) ***respecto a la terapia de referencia	-3.675,79€	REFERENCIA
*Estimaciones realizadas con 70 kg de peso y 1,7 m² de superficie corporal. **Calculado a partir de la SLP para cada población del ensayo pivotal. Se asume que, a partir del séptimo ciclo, recibe monoterapia con pembrolizumab o cetuximab. ***Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado.		

7.2 Evaluaciones económicas publicadas

7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas

No se dispone de evaluaciones económicas publicadas para esta indicación.

7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas

No aplicable.

7.3 Evaluación económica de elaboración propia

7.3.0 Consideraciones generales y selección del tipo de evaluación económica

Para la evaluación económica utilizamos los PVL que figuran en Nomenclátor oficial y se aplican los descuentos del Real Decreto a los fármacos afectados por el mismo.

7.3.1. Análisis de minimización de costes. Estudios propios

No procede.

7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios

Tabla 7.3.2.1. Análisis de coste-efectividad cuando la variable de efectividad es una variable continua

Estudio	Variable de estudio	Población	Eficacia de Pembrolizumab combo	Eficacia Tratamiento estándar	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI (IC95%) AVG
KEYNOTE-048	SG (meses)	ITT	13,0	10,7	2,3 meses	32.309,19 €	168.570€/AVG
		PD-L1 CPS ≥ 20	14,7	11,0	3,7 meses	40.550,70 €	131.516€/AVG
		PD-L1 CPS ≥ 1	13,6	10,4	3,2 meses	34.613,17 €	129.799€/AVG
Estudio	Variable de estudio	Población	Eficacia Pembrolizumab monoterapia	Eficacia Tratamiento estándar	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
KEYNOTE-048	SG (meses)	ITT	11,5	10,7	0,8 meses	5.902,37 €	88.535€
		PD-L1 CPS ≥ 20	14,9	10,7	4,2 meses	16.375,97 €	46.788€
		PD-L1 CPS ≥ 1	12,3	10,3	2,0 meses	15.339,09 €	92.034€

Según los datos del estudio KEYNOTE-048 y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado el coste adicional estimado es de 168.570€ para la población ITT, 131.516€ para la población CPS ≥ 20 y 129.799€ para la población CPS ≥ 1 si utilizamos pembrolizumab combinado con quimioterapia. En el caso de que se utilizara pembrolizumab monoterapia el coste adicional por año de vida ganado para las distintas poblaciones sería de 88.535€, 46.788€, 92.034€, respectivamente.

7.3.2. Coste-utilidad. Estudios propios

No procede

7.3.4. Análisis de sensibilidad

Se realiza un análisis de sensibilidad con una potencial reducción del precio en torno al 60% para pembrolizumab, obteniendo los siguientes costes de tratamiento:

Tabla 7.3.2.1. Análisis de coste-efectividad cuando la variable de efectividad es una variable continua

Estudio	Variable de estudio	Población	Eficacia de Pembrolizumab combo	Eficacia Tratamiento estándar	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI (IC95%)* AVG
KEYNOTE-048	SG (meses)	ITT	13,0	10,7	2,3 meses	3.136,90 €	16.366€/AVG
		PD-L1 CPS ≥ 20	14,7	11,0	3,7 meses	6.025,60 €	19.542€/AVG
		PD-L1 CPS ≥ 1	13,6	10,4	3,2 meses	4.228,81 €	15.858€/AVG
Estudio	Variable de estudio	Población	Eficacia Pembrolizumab monoterapia	Eficacia Tratamiento estándar	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)*
KEYNOTE-048	SG (meses)	ITT	11,5	10,7	0,8 meses	-7.819,73 €	-117.296€
		PD-L1 CPS ≥ 20	14,9	10,7	4,2 meses	-3.815,12 €	-10.900€
		PD-L1 CPS ≥ 1	12,3	10,3	2,0 meses	-3.675,79 €	-22.055€

*En aquellos resultados de RCEI que adoptan un valor negativo debe interpretarse que se trata de una opción dominante.

7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud

7.4.1. Estimación de la población diana

a) Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada

Tabla 7.4.1.1. Estimación de la población diana en tratamientos de duración limitada	
Fármaco e indicación: Pembrolizumab monoterapia o en combinación con quimioterapia basada en platino y 5-fluorouracilo para pacientes con CCECC metastásico o recurrente irresecable cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .	
Ámbito	Hospital, área sanitaria, comunidad autónoma, etc.
0. Población de referencia (España 2019)^a	47.100.396
A. Población con tumores de CCECC^b	11.815
B. Población con enfermedad metastásica al diagnóstico (3,5%)^c	413
C. Población con enfermedad locoregional avanzada al diagnóstico (58%)^c	6.852
D. Pacientes con enfermedad locoregional avanzada en recaída locoregional o a distancia (50%)^d	3.426
E. Población B+D	3.839
E. Población con las condiciones de uso establecidas^d. Según el ensayo pivotal tomado como referencia, el 85% tendría expresión de PD-L1 CPS ≥ 1	3.263
F. POBLACION DIANA*. Suponiendo que el tratamiento se prescribe a todos los pacientes que cumplen criterios.	3.263
Observaciones: ^a Datos INE de julio de 2019 ^[37] ^b Datos de SEOM 2020 ^[9] ^c Datos de GrunwaldVet al ^[38] ^d Datos de Argiris A et al ^[39] ^e Datos del estudio pivotal KEYNOTE-048 ^[24]	

*La población diana serían pacientes con tumores CCECC metastásicos o en recaída locoregional irresecables que tuviesen una expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 .

7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario

No disponibles.

7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud

7.4.3.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital

Se partirá de los resultados de coste incremental por paciente estimados en las tablas 7.1.1 y de los resultados de eficacia incremental y/o de los datos de NNT obtenidos en el apartado 5.2.a del informe de evaluación según las recomendaciones del programa MADRE.

7.4.3.2. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en atención primaria

No procede.

7.4.3.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel autonómico/estatal

Tabla 7.4.3.3.3 Análisis del Impacto Presupuestario y beneficios en salud a nivel estatal.

Tema y referencia: Pembrolizumab combinado con quimioterapia (EPAR)

Perspectiva: Sistema Nacional de Salud

Horizonte temporal: 2 años.

Tasa de sustitución del tratamiento actual: 100 %

Conflicto de intereses: No

*Se consideran similares los costes de atención y soporte médico en ambos grupos por la complejidad de su estimación.

	Tratamiento estándar	Pembrolizumab combo	Diferencia
Población total (hab.)	47.100.396	47.100.396	
Población con tumores de CCECC	11.815	11.815	
Población con enfermedad metastásica al diagnóstico (3,5%)	413	413	
Población con enfermedad locoregional avanzada al diagnóstico (58%)	6.852	6.852	
Pacientes con enfermedad locoregional avanzada en recaída locoregional o a distancia (50%)	3.426	3.426	
Población B+D	3.839	3.839	
POBLACION DIANA	3.263	3.263	
Coste global medicamentos en la población diana € considerando:			
Coste calculado a partir del precio de adquisición	16.351,78€	50.964,95€	
Otros costes (excluidos medicamentos) en la población diana €	Similar*	Similar*	
Coste incremental enfermedad € en la población diana.	53.355.858€	166.298.631€	IMPACTO PRESUPUESTARIO incremental: 112.942.773 €

Tabla 7.4.3.3.3 Análisis del Impacto Presupuestario y beneficios en salud a nivel estatal.

Tema y referencia: Pembrolizumab monoterapia (EPAR)

Perspectiva: Sistema Nacional de Salud

Horizonte temporal: 2 años.

Tasa de sustitución del tratamiento actual: 100 %

Conflicto de intereses: No

*Se consideran similares los costes de atención y soporte médico en ambos grupos por la complejidad de su estimación.

	Tratamiento estándar	Pembrolizumab monoterapia	Diferencia
Población total (hab.)	47.100.396	47.100.396	
Población con tumores de CCECC	11.815	11.815	

Población con enfermedad metastásica al diagnóstico (3,5%)	413	413	
Población con enfermedad locoregional avanzada al diagnóstico (58%)	6.852	6.852	
Pacientes con enfermedad locoregional avanzada en recaída locoregional o a distancia (50%)	3.426	3.426	
Población B+D	3.839	3.839	
POBLACION DIANA	3.263	3.263	
Coste global medicamentos en la población diana € considerando:			
Coste calculado a partir del precio de adquisición	16.351.78€	31.690,87€	
Otros costes (excluidos medicamentos) en la población diana €	Similar*	Similar*	
Coste incremental enfermedad € en la población diana.	53.355.858€	103.407.309€	IMPACTO PRESUPUESTARIO incremental: 50.051.451 €

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA,

8.1 Descripción de la conveniencia

En el caso de pembrolizumab, su pauta de administración es de perfusión intravenosa en 30 minutos cada 3 semanas.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

En este caso, dadas las alternativas, no estimamos que la forma de administración de pembrolizumab pueda influir negativamente en la adherencia al tratamiento.

9. AREA DE CONCLUSIONES

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

La terapia estándar en pacientes con CCECC con enfermedad metastásica o recurrente irresecable con un ECOG-PS 0-1, es el esquema EXTREME y así están recogido en las recomendaciones de las diferentes guías publicadas para esta patología y en esta situación clínica. Este esquema de tratamiento es el que se ha utilizado como grupo comparador en el estudio pivotal KEYNOTE-048.

A) Aspectos clínico-terapéuticos

EFICACIA

1) Pembrolizumab combo vs tratamiento estándar.

De acuerdo con el ensayo pivotal de fase III KEYNOTE-048, pembrolizumab en combinación con quimioterapia, ofrece una mejora en la supervivencia global en la población ITT, con una mediana de 13 meses en el grupo de pembrolizumab combo y de 10,7 meses en el grupo de tratamiento estándar (HR 0,72; IC95%: 0,60-0,87; p=0,00025). No se observó ninguna ventaja en la supervivencia libre de progresión entre ambos grupos de tratamiento (4,9 meses vs 5,1 meses; HR 0,93; IC95%: 0,78-1,11; p=0,21211). En esta población la SG a los 12 meses fue del 53% vs 44%

(diferencia del 9%) para pembrolizumab combo y tratamiento estándar, respectivamente y a los 24 meses del 29% vs 19% (diferencia del 10%), respectivamente.

En la población con expresión de PD-L1 $\text{CPS} \geq 20$, pembrolizumab en combinación con quimioterapia ofrece una mejora en la supervivencia global, con una mediana de 14,7 meses en el grupo de pembrolizumab combo y de 11,0 meses en el grupo de tratamiento estándar (HR 0,60; IC95%: 0,45-0,82; $p=0,00044$). No se observó ventaja en la supervivencia libre de progresión entre ambos grupos de tratamiento (5,8 meses vs 5,3 meses; HR 0,76; IC95%: 0,58-1,01; $p=0,02951$). En la población con expresión de PD-L1 $\text{CPS} \geq 1$, pembrolizumab en combinación con quimioterapia ofrece una mejora en la supervivencia global, con una mediana de 13,6 meses en el grupo de pembrolizumab combo y de 10,4 meses en el grupo de tratamiento estándar (HR 0,65; IC95%: 0,53-0,80; $p=0,00002$). No se observó ventaja en la supervivencia libre de progresión entre ambos grupos de tratamiento (5,1 meses vs 5,0 meses; HR 0,84; IC95%: 0,69-1,02; $p=0,03697$).

En el análisis exploratorio que se solicitó estableciendo otros puntos de corte de los niveles de expresión de PDL-1 ($\text{CPS} < 1$, $1 \leq \text{CPS} < 20$ y $\text{CPS} < 20$), se observó que en la población $\text{CPS} < 1$ (que representan el 15% de los participantes del estudio), no se obtenía ninguna diferencia en SG (HR=1,21; IC95%: 0,76-1,94; $p=0,78932$) cuando se comparó pembrolizumab combo con el tratamiento estándar, con curvas de K-M que se superponían completamente y con una SLP claramente negativa (HR=1,46; IC95%: 0,96-2,30; $p=0,94898$).

2) Pembrolizumab monoterapia vs tratamiento estándar.

De acuerdo con el ensayo pivotal de fase III KEYNOTE-048, pembrolizumab monoterapia, ofrece una modesta mejora en la supervivencia global en la población ITT, con una mediana de 11,5 meses en el grupo de pembrolizumab y de 10,7 meses en el grupo de tratamiento estándar (HR 0,83; IC95%: 0,70-0,99; $p=0,01985$). La supervivencia libre de progresión fue mayor para grupo de tratamiento estándar, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (2,3 meses vs 5,2 meses; HR 1,29; IC95%: 1,09-1,53; $p=0,9983$).

En la población con expresión de PD-L1 $\text{CPS} \geq 20$, pembrolizumab en monoterapia ofrece una mejora en la supervivencia global, con una mediana de 14,8 meses en el grupo de pembrolizumab y de 10,7 meses en el grupo de tratamiento estándar (HR 0,58; IC95%: 0,44-0,78; $p=0,0001$). La supervivencia libre de progresión fue mayor para grupo de tratamiento estándar, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (3,4 meses vs 5,3 meses; HR 0,99; IC95%: 0,76-1,29; $p=0,46791$). En esta población se obtuvo una diferencia en SG del 11% a los 12 meses (56% vs 45%) y del 16% a los 24 meses (35% vs 19%), pembrolizumab vs tratamiento estándar.

En la población con expresión de PD-L1 $\text{CPS} \geq 1$, pembrolizumab monoterapia ofrece una mejora en la supervivencia global, con una mediana de 12,3 meses en el grupo de pembrolizumab y de 10,3 meses en el grupo de tratamiento estándar (HR 0,78; IC95%: 0,64-0,96; $p=0,0086$). La supervivencia libre de progresión fue mayor para grupo de tratamiento estándar, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (3,2 meses vs 5,0 meses; HR 1,13; IC95%: 0,96-1,30; $p=0,8958$). En esta población se obtuvo una diferencia en SG del 6% a los 12 meses (50% vs 44%) y del 12% a los 24 meses (29% vs 17%) (pembrolizumab vs tratamiento estándar).

En el análisis exploratorio que se solicitó estableciendo otros puntos de corte de los niveles de expresión de PDL-1 ($\text{CPS} < 1$, $1 \leq \text{CPS} < 20$ y $\text{CPS} < 20$), se observó que en la población $\text{CPS} < 1$ (que representan el 15% de los participantes del estudio), no se obtenía ninguna diferencia en SG (HR=1,51; IC95%: 0,96-2,37; $p=0,96241$) cuando se comparó pembrolizumab con el tratamiento estándar, con una SLP claramente negativa (HR=4,31; IC95%: 2,63-7,08; $p=1,0000$).

3) Pembrolizumab monoterapia vs pembrolizumab combo.

En la comparación descriptiva que se hizo de estos dos grupos de tratamiento, la SG parece bastante similar. Sin embargo, mientras que las curvas de K-M en el grupo de pembrolizumab monoterapia aparecen ligeramente por debajo de pembrolizumab combo en la población ITT, las

curvas están más cercanas en CPS $\geq$ 1 y se superponen completamente en CPS $\geq$ 20. En las tres poblaciones (ITT, CPS $\geq$ 1, CPS $\geq$ 20), la SLP favorece al grupo de pembrolizumab combo.

Cuando se evaluó la población con 1 $\leq$ CPS<20, se observó un mayor número de muertes durante los 6 primeros meses en el grupo de pembrolizumab monoterapia vs tratamiento estándar, pero esto no se observó con el grupo pembrolizumab combo, reflejado por las similares tasas de SG a los 6 meses. Respecto a la eficacia a largo plazo, las diferencias tampoco son muy importantes (SG a los 18 meses del 34,5% vs 31,8% y a los 24 meses del 25,9% vs 22% para pembrolizumab combo vs pembrolizumab monoterapia, respectivamente).

SEGURIDAD

1) Pembrolizumab combo vs tratamiento estándar

La incidencia de EAs fue similar entre ambos grupos de tratamiento (98,2% vs 99,7%, respectivamente). En el grupo de pembrolizumab combo hubo menos rash (11%vs39%), dermatitis acneiforme (<1% vs 29%), hipomagnesemia (16%vs 40%) e hipokalemia (12%vs 18%), lo cual es consistente con el perfil conocido de seguridad del cetuximab, así como una mayor proporción de anemia (58%vs 47%), hipotiroidismo (16% vs 6%) e incrementos de los valores de creatinina. Los EAs grado $\geq$ 3 en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas fueron la anemia, estomatitis e inflamación de las mucosas que favorecieron al grupo tratado con tratamiento estándar y las reacciones cutáneas menos frecuentes en el grupo de pembrolizumab combo.

2) Pembrolizumab monoterapia vs tratamiento estándar

Los pacientes tratados con pembrolizumab monoterapia mostraron una menor incidencia en casi todos los EAs a excepción del hipotiroidismo (18% vs 6%), esperable por el perfil de seguridad del pembrolizumab. Los EAs con una incidencia $\geq$ 20% fueron de forma comparativa para pembrolizumab monoterapia y tratamiento estándar: fatiga (27,7% vs 35,5%, respectivamente) y anemia (21,0% vs 46,0%). Se observó diferencia estadísticamente significativa de casi todos los EAs grado $\geq$ 3 a favor del grupo de pembrolizumab monoterapia.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

Para el cálculo del coste eficacia incremental nos hemos basado en los datos de SG del análisis final del estudio KEYNOTE-048.

El coste eficacia incremental si se sustituyera la primera línea de tratamiento del CCECC por pembrolizumab combinado con quimioterapia, sería de 168.570€, 131.516€, 129,799€ para las poblaciones ITT, CPS $\geq$ 20 y CPS $\geq$ 1, respectivamente. En el caso de sustituir por pembrolizumab en monoterapia estos costes serían de 88.535€, 46.788€ y 92.034€ las poblaciones ITT, CPS $\geq$ 20 y CPS $\geq$ 1, respectivamente.

Si se obtuviese un descuento del 60% sobre el precio de pembrolizumab, el tratamiento con pembrolizumab monoterapia sería la opción dominante, permitiendo una disminución importante del coste económico asociado al tratamiento. Es importante valorar esta situación de dominancia en el contexto de disponibilidad de biosimilar de cetuximab, situación en la que se puede invertir la relación, quedando pembrolizumab como opción no dominante.

9.2 Decisión

D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Teniendo en cuenta los resultados de eficacia, seguridad y costes anteriormente expuestos, el posicionamiento de pembrolizumab en pacientes con CCECC sería el siguientes:

- Pacientes con tumores que expresen PD-L1 CPS $\geq$ 20% → pembrolizumab en monoterapia
- Pacientes con tumores que expresen PD-L1 CPS 1-20% o enfermedad muy agresiva → pembrolizumab + quimioterapia

- Pacientes con tumores que expresen PD-L1 CPS $\leq$ 1% → esquema EXTREME

La utilización de las distintas alternativas en los diferentes escenarios clínicos estaría condicionada por la disponibilidad en la práctica clínica de un método validado de medición de la expresión de PD-L1 en las células tumorales y en las células inmunes peritumorales que es lo que expresa la medición de CPS.

Esta decisión está sujeta a posibles modificaciones, una vez se disponga de Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT).

9.4 Plan de seguimiento

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V et al. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
- 2) Ortega A, Marín R, Fraga MD, López-Briz E, Puigventós F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2017. ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis>.
- 3) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report: Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0065. 17 October 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 4)
- 5) Marur S and Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clin Proc. 2016; 91 (3):386-396.
- 6) Cohen EEW, Bryan R, Bifulco CB, Burtneess B, Gillison ML, Harrington KJ et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). Journal for Immunotherapy of Cancer 2019; 7:184.
- 7) Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, Schulten J, Chomette P, Ferrerira Castro A et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Review published: 09 May 2017 doi: 10.3389/fonc.2017.00072
- 8) Chow LQM. Head and Neck Cancer. N Engl J Med 2020;382: 60-72.
- 9) Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. European Journal of Cancer 2018; 103: 356-387.
- 10) Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
- 11) American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Last updated 05 June 2018. <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf>
- 12) Pearce AM, Hanly P, Timmons A, Walsh PM, O'Neill C, O'Sullivan E, et al. Productivity Losses Associated with Head and Neck Cancer Using the Human Capital and Friction Cost Approaches. Appl Health Econ Health Policy. 2015;13:359-67.
- 13) Singer S, Keszte J, Dietz A, Kluge A, Plontke S, Heim M et al. Berufliche Rehabilitation nach Laryngektomie. Laryngorhinootologie. 2013;92:737-45.
- 14) Malik A, Sukumar V, Pai A, Mishra A, Nair S, Chaukar S et al. Emergency Department Visits by Head-and-Neck Cancer Patients. Indian J Palliat Care. 2019; 25(4):535-538. doi:10.4103/IJPC.IJPC_57_19.
- 15) Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). Clin Transl Oncol 2021; 23(5): 913-921.

- 16) Vermorken JB. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *NEJM*. 2008;(359): 1116-1127.
- 17) Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winkvist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14(8):697–710.
- 18) Oosting SF and Haddad RI. Best Practice in Systemic Therapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. REVIEW published: 27 August 2019 doi: 10.3389/fonc.2019.00815.
- 19) Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Saénz JA & Cruz JJ, the Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). 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. *Annals of Oncology* 2012; 23: 1016–1022.
- 20) Ficha técnica Keytruda. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024001/FT_1151024001.html
- 21) Informe CDER
- 22) Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 2018; 119(2):153-159.
- 23) Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu SV, Gilbert J et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(14):1542-1549.
- 24) Cohen EEW, 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 randomize, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019; 393 (10167):156-167.
- 25) Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr 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(10212):1915-1928.
- 26) Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Comparison of Response Patterns for Progression-Free Survival and Overall Survival Following Treatment for Cancer With PD-1 Inhibitors. A Meta-analysis of Correlation and Differences in Effect Sizes. *JAMA Network Open* 2018; 1(2):e180416. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0416.
- 27) Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology* 2017; 28: 2340–2366.
- 28) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck Cancers. Version 3.2021. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>
- 29) Machiels JP, Leemans CR, Golusinski W, Grau C, Licitra L & Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNSeSMOeESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020;31(11), 1462-1475.
- 30) Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32(4):452-465.
- 31) Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, Repanos C, Lancaster J, Roques T et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines and Neck Cancer. En: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. Edited by Vinidh Paleri and Nick Roland. *The Journal of Laryngology & Otology*, 2016. Vol 130:S1-S-224. ISSN:0022-2151: S161-S169. <https://www.bahno.org.uk/userfiles/pages/files/ukheadandcancerguidelines2016.pdf>
- 32) SEOM. Informe SEOM de evaluación para pembrolizumab (keytruda®) en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico.
- 33) Scottish Medicine Consortium. Pembrolizumab (Keytruda®) SMC2257 (7 August 2020). <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5369/pembrolizumab-keytruda-hnsc-2020docx-for-website.pdf>
- 34) pCORD-CADTH. December 22, 2020. Pembrolizumab (Keytruda). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10216PembrolizumabHNsc-FnRec-EC22Dec2020-final.pdf>
- 35) NICE: Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA661] Published: 25 November 2020. www.nice.org.uk/guidance/ta661

- 36) HAS- KEYTRUDA (pembrolizumab) - Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC). AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - 18 juin 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190303/fr/keytruda-carcinome-epidermoide-de-la-tete-et-du-cou-cetec
- 37) Ho WJ and Mehra R. Pembrolizumab for the treatment of head and neck squamous cell cancer. Expert Opin Biol Ther 2019; 19(9): 879-885.
- 38) INEbase. Demografía y población. Cifras de población. Provisionales a 1 de julio de 2019. https://www.ine.es/dynqs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
- 39) Grunwald V, Chirovsky D , Cheung WY, Bertolini F, Ahn MJ, Yang MH et al. Global treatment patterns and outcomes among patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results of the GLANCE H&N study. Oral Oncology 2020; 104526.
- 40) Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RD. Head and neck cancer. Lancet 2008;371(9625):1695-709.

Tabla 5.2.b.1

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)

Evaluaciones del riesgo de sesgo

Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Cita: "Subjects were assigned randomly in a 1:1:1 ratio to one of the 3 treatment arms. Randomization was stratified according to the following factors: 1. PD-L1 tumour expression by TPS ($\geq 50\%$ vs not $\geq 50\%$); 2) HPV status (positive vs. negative); HPV status for oropharynx cancer was determined by p16 IHC. HPV status for subjects without oropharynx cancer (e.g. cancers of the oral cavity, hypopharynx and larynx) was considered HPV negative y 3) ECOG Performance Scale (0 vs. 1)	Los pacientes se asignaron de forma aleatorizada 1:1:1, describiendo el método de aleatorización.	Bajo riesgo.
Ocultación de la asignación	Cita: Randomization occurred centrally using an interactive voice response system / integrated web response system (IVRS/IWRS)	Se describe el método de aleatorización.	Bajo riesgo.
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Cita: "Study was open-label. PD-L1 status of all participants was blinded to both Investigators and the Sponsor.	Estudio abierto.	Alto riesgo.
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	La SLP, TRO y DRO fueron evaluadas y confirmadas por un Comité Radiológico Ciego (BICR= Blinded central radiology review),	Evaluadas por los investigadores y el Comité.	Bajo riesgo para la variable principal SG. Bajo/poco claro riesgo para variables SLP, TRO, DRO.
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Se especifican los valores de n empleados y las pérdidas de cada grupo de tratamiento-	Se adjuntan tablas.	Bajo riesgo.
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Se describen resultados para todas las variables descritas en el método del ensayo.	Se describen los resultados de todas las variables descritas en "Métodos".	Bajo riesgo.
Otros sesgos			
Sesgo de clasificación	Cita: Amendment 5: For PD-L1 positive subpopulations, updated strongly positive and positive as defined by tumour proportion score (TPS) to PD-L1 $\geq 20\%$ CPS, PD-L1 $\geq 10\%$ CPS, and PD-L1 $\geq 1\%$ CPS. 3. Updated analysis populations, statistical methods, power and sample size calculation, multiplicity strategy, interim analysis plan, and subgroup analyses, accordingly. Amendment 7: CPS 10% was removed from the analyses plan. Only the 20% and 1% CPS cutpoints will be analyzed. Therefore, references to PD-L1 10% CPS were removed. Hypothesis numbering was modified accordingly.	Las distintas modificaciones que se hicieron para expresar el nivel de expresión de PD-L1 pudieron conllevar un riesgo en la clasificación de los pacientes.	Moderado riesgo

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2,000 euros anuales (últimos 3 años).

- **Nombre y apellidos:** Alberto Varas Pérez, Rocío Gavira Moreno, Jesús Francisco Sierra Sánchez
- **Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario de Jerez de la Frontera
- **Institución que le vincula al informe:** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a: Alberto Varas Pérez
- 2-Tutor/a: Rocío Gavira Moreno
- 3-Revisor/a externo/a: Jesús Francisco Sierra Sánchez

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar): ☐ SI ☒ NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar): ☐ SI ☒ NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA 30/06/2021

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Celia Roldán Acevedo Outcomes Research Sr. Spclst Market Access Merck Sharp & Dohme de España S.A	En el área de conclusiones, en la sección "B Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario", se sugiere, modificar redacción del párrafo que hace referencia al supuesto con descuento del 60% sobre el precio de pembrolizumab para que: a) Se refleje que, según los análisis realizados en el propio informe, pembrolizumab en monoterapia no solo se asociaría a menores costes sino a un mayor beneficio en supervivencia y seguridad y por lo tanto la alternativa debería considerarse DOMINANTE En línea con este argumento, se sugiere adicionalmente sustituir los ratios coste-eficacia incrementales "negativos" de la Tabla 7.3.2.1 página 56 por el término "DOMINANTE" b) Se recoja también los resultados de este supuesto para la combinación de pembrolizumab con quimioterapia. Se propone por tanto, añadir las siguientes frases (en rojo) al párrafo: "Si se obtuviese un descuento del 60% sobre el precio de pembrolizumab, el tratamiento con pembrolizumab monoterapia sería la opción de elección, permitiendo una disminución importante del coste económico asociado al tratamiento "a la vez que una mejora en los resultados de supervivencia y seguridad (opción DOMINANTE: más beneficio clínico a menor coste). Pembrolizumab en combinación con QT también podría considerarse opción de elección en la población indicada (CPS≥1) ya que el ratio coste-eficacia más probable para este tratamiento se encuentre por debajo de los umbrales normalmente considerados para este tipo de tratamientos	Se acepta parcialmente la alegación. Se añade en la tabla Tabla 7.3.2.1. Análisis de coste-efectividad cuando la variable de efectividad es una variable continua de la pg.57: "En aquellos resultados de RCEI que adoptan un valor negativo debe interpretarse que se trata de una opción dominante. de RCEI". Se añade la valoración de la necesidad de realizar nuevo análisis en el contexto de disponibilidad de cetuximab biosimilar con una reducción de al menos de un 30% de su coste actual. Quizás en este escenario no sería una alternativa dominante.
Celia Roldán Acevedo Outcomes Research Sr. Spclst Market Access Merck Sharp & Dohme de España S.A	En el ÁREA DE CONCLUSIONES, sección de EFICACIA, a fin de facilitar al lector la comprensión del valor de las dos alternativas terapéuticas basadas en pembrolizumab para el SNS y evitar confusión, se sugiere, limitar la discusión de resultados a los de la población con indicación en ficha técnica (CPS≥1) e incluir, para esta población, los datos de eficacia relevantes como la tasa de SG a los 2 años, ya que como se menciona en el propio informe, supone un indicador de la magnitud de beneficio (según ESMO-MCBS). De la misma forma, cuando se hablan de análisis de subgrupos ya sean predefinidos en el protocolo (CPS>20) o exploratorios (CPS 1-19), se sugiere centrar la discusión en los subgrupos incluidos dentro de la población indicada, ya que el valor de los resultados en la población PD-L1 negativa (CPS<1), si bien ratifica el valor predictivo del biomarcador y el racional de guiar el uso de estos tratamientos en base a la presencia de PD-L1, no aporta mucho más sobre el valor de los tratamientos en la población autorizada. Se propone por tanto la siguiente redacción para la sección de eficacia del área de conclusiones: EFICACIA Pembrolizumab combo vs tratamiento estándar De acuerdo con el ensayo pivotal fase III KEYNOTE-048, pembrolizumab en combinación con quimioterapia, ofrece una mejora en la supervivencia global en la población indicada (CPS≥1), con un HR 0,65 (IC95%: 0,53-0,80; p=0,00002) y una mediana de supervivencia de 13,6 meses en el grupo de pembrolizumab combo y de 10,4 meses en el grupo de tratamiento estándar. A los 12 meses, la tasa de SG fue del 55% vs 43,5% (diferencia del 11,5%) para pembrolizumab combo y tratamiento estándar, respectivamente y a los 24 meses del 31% vs 17% (diferencia del 14%), respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión entre ambos grupos de tratamiento (5,1 meses vs 5,0 meses; HR 0,84; IC95%: 0,69-1,02; p=0,03697).	No se acepta.

	Los resultados en la población indicada con elevada expresión de PD-L1 (CPS>20) mostraron datos de supervivencia ligeramente superiores, con un HR 0,60 (IC95%: 0,45-0,82; p=0,00044) y una mediana de 14,7 meses en el grupo de pembrolizumab combo y de 11,0 meses en el grupo de tratamiento estándar y resultados de SLP con HR 0,76 (IC95%: 0,58-1,01; p=0,02951) y medianas de 5,8 meses vs 5,3 meses para pembrolizumab combo y tratamiento estándar, respetivamente (no estadísticamente significativos). Los resultados del análisis exploratorio en la población indicada con baja expresión de PD-L1 (CPS 1-19), a pesar de no haberse potenciado el estudio para poder demostrar estas diferencias en este subgrupo de pacientes, mostraron un claro beneficio en SG con HR 0,71 (0,54-0,94); p=0,00726, y tasas de SG con más de un 10% adicional de pacientes vivos a los 12 y 24 meses con el tratamiento de pembrolizumab combo vs el estándar (53% y 26% vs 41% y 15%, respectivamente). Pembrolizumab monoterapia vs tratamiento estándar De acuerdo con el ensayo pivotal fase III, KEYNOTE-048, pembrolizumab monoterapia, ofrece una mejora en la supervivencia global en la población indicada (CPS≥1), con un HR 0,74 (IC95%: 0,61-0,90; p=0,00113) y una mediana de supervivencia de 12,3 meses en el grupo de pembrolizumab combo y de 10,3 meses en el grupo de tratamiento estándar. A los 12 meses, la tasa de SG fue del 50,4% vs 43,6% (diferencia del 6,8%) para pembrolizumab y tratamiento estándar, respectivamente y a los 24 meses del 28,9% vs 17,4% (diferencia del 11,5%), respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre ambos grupos de tratamiento (HR 1,13; IC95%: 0,96-1,9; p=0,8958 y medianas de 3,2 meses vs 5,0 meses). Los resultados en la población con elevada expresión de PD-L1 (CPS>20) mostraron resultados de supervivencia ligeramente superiores, con un HR 0,61 (IC95%: 0,45 - 0,83; p=0,0007) y una mediana de 14,9 meses en el grupo de pembrolizumab mono y de 10,7 meses en el grupo de tratamiento estándar y resultados de SLP con HR 0,99 (IC95%: 0,76-1,29; p=0,46791) y medianas de 3,4 meses vs 5,3 meses para pembrolizumab mono y tratamiento estándar, respetivamente. Los resultados del análisis exploratorio en la población indicada con baja expresión de PD-L1 (CPS 1-19), sugieren cierto beneficio en supervivencia sobre todo a largo plazo, mostrando un HR no significativo =0,86 (IC95%: 0,66-1,12) y tasas de SG a 24 meses de 22% vs 15,9%. No obstante, el análisis visual de las curvas KM sugieren, un mayor riesgo de muerte durante los primeros 6 meses en los pacientes tratados con pembrolizumab mono. Estos resultados destacan la importancia de una selección adecuada de los pacientes con baja expresión PD-L1 que recibirán tratamiento en monoterapia. No obstante, merece la pena subrayar que los análisis de este subgrupo de pacientes son exploratorios y no se potenciaron para demostrar diferencias entre los tratamientos por lo que solo deberían considerarse generadores de hipótesis.	
Celia Roldán Acevedo Outcomes Research Sr. Spclst Market Access Merck Sharp & Dohme de España S.A	5.4 Evaluación de fuentes secundarias." Se encuentra desactualizado y se propone, por tanto: En la sección "5.4.1. Guías de Práctica clínica" a) Actualizar la versión de las guías NCCN a la versión v1 2021. Pfister D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 1.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf Esta versión se diferencia de la anterior fundamentalmente en que EXTREME pasa de "preferred regimens" a "other recommended regimens" quedando como únicos regímenes de primera elección en primera línea, la combinación de pembrolizumab con quimioterapia o pembrolizumab en monoterapia en tumores CPS≥1. b) Actualizar la versión de las guías SEOM a la versión publicada en 2021. Mesia R, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). Clin Transl Oncol. 2021;23(5):913-921. Esta versión de las guías claramente identifica los tratamientos basados en pembrolizumab como tratamientos de elección en 1L en pacientes que expresan PD-L1, quedando relegado el EXTREME a aquellos pacientes PD-L1 negativos c) Actualizar la versión de las guías ESMO a la versión publicada en el 2020. Machiels J.P, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Annals of Oncology, 31(11), 1462-1475.	Se acepta la alegación y se actualizan las Guías de Práctica Clínica

	Esta versión de las guías claramente identifica los tratamientos basados en pembrolizumab como el nuevo estándar de tratamiento en 1L del CCECC recurrente o metastásico, asignándoles el máximo nivel de evidencia y grado de recomendación y una magnitud de beneficio de 4 sobre 5 según su escala MCBS	
Celia Roldán Acevedo Outcomes Research Sr. Spclst Market Access Merck Sharp & Dohme de España S.A	5.4 Evaluación de fuentes secundarias." Se encuentra desactualizado y se propone, por tanto: En la sección "5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes" d) Sustituir el Appraisal Consultation Document de la evaluación del NICE publicado en febrero 2020 (que no es un documento definitivo) por la Technology Appraisal Guidance final publicada en noviembre del 2020. www.nice.org.uk/guidance/ta661 En esta guía, el NICE recomienda el uso de pembrolizumab en monoterapia dentro del SNS según su indicación en ficha técnica. El uso de la combinación no se recomienda por motivos del ratio coste-efectividad. No obstante, se debería tener en cuenta que para los análisis CE de esta combinación, no se consideró el coste de cetuximab en el EXTREME puesto que en UK, su uso no es práctica clínica fuera de los tumores de cavidad oral. Al no disponerse de resultados clínicos de pembro combo vs platino + 5FU (sin cetuximab), se utilizaron los correspondientes al EXTREME en el ensayo, lo que supone un planteamiento bastante desfavorable para pembrolizumab y no representativo del contexto clínico español. e) Incluir los informes de las agencias evaluadoras ya publicadas de -Escocia (SMR): SMC public assessment on pembrolizumab in head and neck cancer. Jun 2020. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2257 Recomendación positiva condicionada a una duración de tratamiento máximo de 2 años -Canadá (pCORD-CADTH): pCODR expert review committee. Final recommendation. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10216PembrolizumabHNSCC_FnRec_EC22Dec2020_final.pdf Recomendación positiva condicionada a un acuerdo económico -Francia (HAS): AVIS SUR LES MÉDICAMENTS -. Pembrolizumab. Jun 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190303/fr/keytruda-carcinome-epidermoide-de-la-tete-et-du-cou-cetec recomendación positiva. Califica el beneficio que aportan estas alternativas como "substancial" -Alemania (IQWiG). Benefit assessment pembrolizumab. https://www.iqwig.de/en/projects/a19-100.html	Se acepta la alegación y se introducen las alegaciones realizadas por los distintos organismos independientes.

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.