

Pembrolizumab en monoteràpia o en combinació amb quimioteràpia per al tractament de primera línia del carcinoma de cèl·lules escatoses de cap i coll metastàtic o recurrent irreseccable

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

21 de setembre de 2022

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallof, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres, Rosa Vidal.
- Consultors experts del Programa d'harmonització farmacoterapèutica: Margarita Majem
- Experts clínics externs: Marc Oliva (Servei de Oncologia Mèdica de l'Institut Català d'Oncologia), Irene Braña (Servei de Oncologia Mèdica de l'Hospital Vall d'Hebron), i Marta Guix (Servei de Oncologia Mèdica de l'Hospital del Mar)
- Gerència del Medicament del CatSalut: Gemma Puig, Caridad Pontes, Antoni Vallano.
- Divisió econòmica del Medicament del CatSalut: Guillem Saborit
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia: Javier Martínez.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Kristopher Amaro

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Pembrolizumab en monoteràpia o en combinació amb quimioteràpia per al tractament de primera línia del carcinoma de cèl·lules escatoses de cap i coll metastàtic o recurrent irreseccable: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

Paraules clau: pembrolizumab; immunoteràpia; carcinoma cèl·lules escamotes de cap i coll

Alguns drets reservats

©2022, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Pendent de correcció lingüística

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmaciacia-medicaments/programes-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia	5
3. Àrea descriptiva del medicament	6
3.1. Utilització en poblacions especials	7
3.2. Dades farmacocinètiques	7
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia	8
5.1. Assaigs clínics	8
6. Avaluació de la seguretat	17
6.1. Esdeveniments adversos	17
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	19
6.3. Pla de gestió de riscos	21
7. Validesa interna i aplicabilitat	21
8. Àrea econòmica	23
8.1. Cost del tractament	23
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	25
Bibliografia	30

1. Punts clau

- Pembrolizumab es un anticòs monoclonal humanitzat, que s'uneix al receptor de la mort cel·lular programada-1 (PD-1) i bloqueja la seva interacció amb els lligands PD-L1 i PD-L2. El receptor PD-1 és un regulador negatiu de l'activitat de les cèl·lules T que s'ha demostrat que està involucrat en el control de les respostes immunitàries de les cèl·lules T.
- Està indicat en monoteràpia o en combinació amb quimioteràpia basada en platí i 5-fluorouracil (5-FU), per al tractament de primera línia del carcinoma de cèl·lules escatoses de cap i coll (CCECC) metastàtic o recurrent irreseccable en adults amb PD-L1 amb una CPS ≥ 1 . El seu finançament s'ha restringit en monoteràpia a aquells pacients no candidats a la quimioteràpia estàndard (règim EXTREME) i en combinació amb quimioteràpia basada en platins i 5-FU només en el cas de pacients que presentin símptomes i/o malaltia de ràpida evolució o alta càrrega tumoral que faci preveure un desenllaç fatal en 6 mesos.
- L'assaig pivotal en què s'ha basat l'aprovació de la indicació és el KEYNOTE-048, un estudi fase III, aleatoritzat, multicèntric, obert amb tres braços del tractament, que compara pembrolizumab en monoteràpia i en combinació amb platí i 5-FU amb quimioteràpia estàndard de primera línia (EXTREME).
- La combinació pembrolizumab amb quimioteràpia va millorar de forma estadísticament significativa la SG (variable co-primària) a la població PD-L1 CPS ≥ 1 (mitjana SG 13,6 vs. 10,4 mesos, HR 0,65; IC 95%: 0,53-0,80; $p=0,00002$), però no la SLP (5,1 vs. 5 mesos; HR: 0,84; IC 95%: 0,69-1,02; $p=0,03697$).
- La monoteràpia amb pembrolizumab, encara que va ser no inferior al règim EXTREME, va mostrar un pitjor efecte durant els primers 8 mesos des de l'aleatorització i un benefici modesten SG posteriorment (mitjana SG 12,3 (10,8 -14,3) vs. 10,3 (9,0 - 11,5) mesos, HR 0,74 (0,61-0,90); $p=0,00133$).
- Pel que fa als resultats de les escales de qualitat de vida informats per els pacients (PRO), van ser similars per als tres braços de tractament, així com les taxes de compliment dels qüestionaris EORTC QLQ-30, EORTC QLQ H & N35 i EQ-5D. En les escales de dolor es van obtenir pitjors resultats pel braç de pembrolizumab amb quimioteràpia en comparació amb el tractament estàndard, si bé el disseny obert del estudi dificulta la interpretació de les dades.
- Els resultats de l'anàlisi de subgrups a la variable SG van mostrar un efecte del tractament consistent en tots els subgrups preespecificats.
- La freqüència de reaccions adverses amb pembrolizumab en combinació amb quimioteràpia va ser major que la de pembrolizumab en monoteràpia i comparable a la quimioteràpia estàndard, essent el perfil de seguretat més favorable per a pembrolizumab en monoteràpia.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El càncer de cap i coll (CCC) inclou nombroses localitzacions anatòmiques amb múltiples sub-localitzacions. Engloba les neoplàsies localitzades a la cavitat nasal, sins paranasals, nasofaringe, hipofaringe, laringe, tràquea, cavitat oral, orofaringe, glàndules salivals, tumors odontogènics, oïda i tumors del sistema paraganglionar, amb diferents estratègies terapèutiques segons la localització. D'aquesta definició s'exclouen els tumors d'esòfag, tumors de la pell, tumors cerebrals, del sistema nerviós i de la glàndula tiroides. (1)

Es tracta de la sisena neoplàsia maligna més comú a tot el món, representant el 6% de tots els casos de càncer a l'adult, i essent responsable d'aproximadament l'1-2% de totes les morts per càncer(2,3)

El CCC és més freqüent en homes, amb una edat mediana d'aparició al voltant dels 50 anys. A Europa representa una incidència aproximada de 43 pacients per cada 100.000, i a Espanya s'estima una incidència d'uns a 24 casos per cada 100.000 habitants. (4)

Dins dels subtipus que hi ha al CCC, el més freqüent és el carcinoma de cèl·lules escatoses o epidermoide (CCECC), que representa el 90% de tots els casos. (5)

Els factors de risc més importants són el consum de tabac i alcohol (75%), així com la infecció pel virus del papil·loma humà subtipus 16 (VPH-16). (6)

Aproximadament un 40% dels pacients presenten malaltia amb afectació ganglionar al diagnòstic (estadis IVA i IVB) i un 10-15% dels pacients presenten metastasi a distància (estadi IVC). En total, aproximadament 2/3 dels pacients són diagnosticats en estadis localment avançats.(7-9)

La taxa de supervivència a l'any a Europa és de 69% i als 5 anys del 40%. Els pacients amb malaltia recurrent/metastàtica tenen mal pronòstic, amb una mitjana de supervivència global inferior a l'any. (6,10)

2.2. Tractament de la malaltia

Els pacients que desenvolupen CCC tenen un impacte important en la qualitat de vida tant a nivell físic degut a la localització de la malaltia que pot afectar la parla, la ingesta i la respiració, com a nivell emocional, per la qual cosa necessita un equip multidisciplinar per abordar l'afectació del pacient. Aproximadament un 80% dels pacients amb tumors avançats presenten dolor i requereixen tractament opioide pràcticament des de l'inici.

L'elecció del tractament òptim dependrà entre altres factors, de la localització del tumor i la seva extensió. (9)

En el context de la malaltia limitada o els estadis primerencs (estadis I i II), el tractament d'elecció és la cirurgia o la radioteràpia (aproximadament un 30-40% dels pacients). En el context de la malaltia localment avançada (estadis III, IVA i IVB), el tractament d'elecció pot incloure cirurgia, radioteràpia, o quimioradioteràpia (concomitant o seqüencial) si no fos possible fer la resecció o per preservar la funcionalitat del pacient. Pel que fa a la malaltia metastàtica (estadi IVC), el tractament d'elecció és quimioteràpia o el millor tractament de suport. L'objectiu del tractament és pal·liar els símptomes i perllongar la supervivència.(11-13)

Els esquemes de quimioteràpies més utilitzats inclouen cisplatí/carboplatí, 5-fluorouracil, cetuximab, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina o metotrexat, capecitabina segons guies NCCN.

El tractament d'elecció fins a la data de la primera línia en pacients amb CCECC recurrent o metastàtic ha estat l'esquema EXTREME (cetuximab + cis-/carboplatí i 5-FU, seguit de cetuximab en manteniment). En cas de contraindicació a 5-FU, l'opció de tractament és l'esquema TPEX (cisplatí + docetaxel + cetuximab). (5) Altres opcions de tractament són l'esquema ERBITAX (cetuximab i paclitaxel) o fàrmacs en monoteràpia en pacients amb pitjor estat funcional que no són candidats a rebre esquemes amb platí (metotrexat o gemcitabina, entre d'altres). En segona línia de tractament, sinó han rebut immunoteràpia prèviament està indicat el nivolumab, un agent anti-PD1.

Recentment, s'han autoritzat pembrolizumab en monoteràpia i en combinació amb quimioteràpia basada en platí i 5-FU per als pacients amb CCECC recurrent o metastàtic, tractant-se del primer tractament d'immunoteràpia indicat en primera línia actualment.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de pembrolizumab (Keytruda®)

Principi actiu	Pembrolizumab
Nom comercial	Keytruda ®
Laboratori	Merck Sharp and Dohme
Presentacions	Keytruda ® 25mg/mL vial 4 mL
Excipients de declaració obligatòria	Sacarosa
Codi ATC	L01XC18 - Anticossos monoclonals
Procediment d'autorització	Centralitzat
Condicions de dispensació	Hospitalària
Informació de registre	Autoritzat per la FDA i l'EMA (AEMPS).
Indicació avaluada i data d'autorització (14)	<p>EMA (20/11/2019): en monoteràpia o en combinació amb quimioteràpia basada en platí i 5-fluorouracil (5-FU), per al tractament de primera línia del carcinoma de cèl·lules escatoses de cap i coll (CCECC) metastàtic o recurrent irreseccable en adults els tumors dels quals expressin PD-L1 amb una CPS ≥ 1</p> <p>FDA (10/06/2019): en combinació amb platí i 5-FU per al tractament de primera línia de pacients amb CCECC metastàtic o irreseccable, recurrent.</p> <p>en monoteràpia per al tractament de primera línia de pacients amb CCECC metastàtic o irreseccable, recurrent el els tumors expressen PD-L1 (CPS) ≥ 1 determinat per una prova aprovada per la FDA.</p>
Situació de finançament (15)	<p>Finançament restringit:</p> <p>en monoteràpia o en combinació amb quimioteràpia basada en platí i 5-FU, per al tractament de primera línia del CCECC metastàtic o recurrent irreseccable en adults els tumors dels quals expressin PD-L1 amb una CPS ≥ 1, limitant-ne la utilització:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en monoteràpia a aquells pacients no candidats a la quimioteràpia estàndard (règim EXTREME) • en combinació amb quimioteràpia basada en platins i 5-FU només en el cas de pacients que presentin símptomes i/o malaltia de ràpida evolució o alta càrrega tumoral que faci preveure un desenllaç fatal en 6 mesos
Mecanisme d'acció	Anticòs monoclonal humanitzat, que s'uneix al receptor de la mort cel·lular programada-1 (PD-1) i bloqueja la seva interacció amb els lligands PD-L1 i PD-L2. El receptor PD-1 és un regulador negatiu de l'activitat de les cèl·lules T involucrat en el control de les respostes immunitàries de les cèl·lules T. Pembrolizumab potencia les respostes de les cèl·lules T, incloent les respostes antitumorals, mitjançant el bloqueig de PD-1, unit a PD-L1 i PD-L2, que s'expressen a les cèl·lules presentadores d'antígens i que es poden expressar per tumors o altres cèl·lules al microambient tumoral.
Posologia i forma d'administració	200 mg cada 3 setmanes o 400 mg cada 6 setmanes, administrada mitjançant perfusió intravenosa durant 30 minuts.

3.1. Utilització en poblacions especials (14)

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	No cal un ajustament de la dosi en pacients ≥ 65 anys
Pediatria	No s'ha establert la seguretat i eficàcia de pembrolizumab en nens menors de 18 anys excepte en pacients pediàtrics amb limfoma de Hodgkin.
Insuficiència renal	No cal un ajustament de la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu o moderada. No s'ha estudiat pembrolizumab en pacients amb insuficiència renal greu.
Insuficiència hepàtica	No cal un ajustament de la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu. No s'ha estudiat pembrolizumab en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu.
Embaràs i lactància	<p>No hi ha dades relatives a l'ús de pembrolizumab en dones embarassades. No s'han fet estudis de reproducció animal amb pembrolizumab; tanmateix, en models murins de gestació s'ha demostrat que el bloqueig de la senyalització de PD-L1 altera la tolerància al fetus i condueix a un augment de la pèrdua fetal.</p> <p>Es desconeix si pembrolizumab s'excreta a la llet materna. Atès que se sap que els anticossos es poden excretar a la llet materna, no es pot excloure el risc en nadons/nens. S'ha de decidir si cal interrompre la lactància o interrompre el tractament amb pembrolizumab, després considerar el benefici de la lactància per al nen i el benefici del tractament amb pembrolizumab per a la mare.</p>

3.2. Dades farmacocinètiques (14)

Distribució

De forma coherent amb una distribució extravascular limitada, el volum de distribució de pembrolizumab a l'estat estacionari és petit (~6,0 L). Com s'espera d'un anticòs, pembrolizumab no s'uneix a les proteïnes plasmàtiques d'una forma específica.

Biotransformació

Pembrolizumab es catabolitza mitjançant vies inespecífiques; el metabolisme no contribueix a la seva eliminació.

Eliminació

L'aclariment de pembrolizumab és aproximadament 23% menor (mitjana geomètrica, 195 ml/dia [CV%: 40%]) després d'assolir el canvi màxim a l'estat estacionari comparat amb la primera dosi (252 ml/dia [CV%: 37%]); aquesta disminució en l'aclariment amb el temps no es considera clínicament significativa. El valor de la mitjana geomètrica (CV%) per a la semivida terminal és de 22 dies (32%) a l'estat estacionari.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a principis d'abril de 2022.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de pembrolizumab per al tractament de primera línia del carcinoma de cèl·lules escatoses de cap i coll metastàtic o recurrent irreseccable prové del estudi pivot fase III.

Estudis pivot:

- **KEYNOTE-048 (NCT02358031)**(16): Estudi que avalua l'eficàcia i la seguretat del tractament de primera línia amb del CCECC metastàtic o recurrent i irreseccable amb pembrolizumab (en monoteràpia i en combinació amb quimioteràpia) enfront a cetuximab en combinació amb quimioteràpia.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

A la taula 1 s'indiquen les característiques del assaig clínic de pembrolizumab per al tractament en primera línia del CCECC.

Taula 1. Característiques de l'estudi KEYNOTE-048

Estudi KEYNOTE-048	
Disseny	Estudi fase III, aleatoritzat 1:1:1, multicèntric, obert, amb tres braços de tractament
Nombre de pacients	882
Criteris d'estratificació	Expressió tumoral PD-L1 (TPS \geq 50% o $<$ 50%), situació VPH per al càncer d'orofaringe (positiu o negatiu) i ECOG (0 o 1)
Criteris d'inclusió	Pacients adults amb CCECC (cavitat oral, orofaringe, hipofaringe o laringe) metastàtic o recurrent irreseccable, confirmat histològicament, que no hagin rebut prèviament tractament sistèmic per a la malaltia avançada, no susceptibles de rebre teràpia local amb intenció curativa, ECOG 0-1, malaltia mesurable per RECIST 1.1, estat de la infecció per VPH (si càncer d'orofaringe) i mostra teixit per a PD-L1. La positivitat de PD-L1 no era un requisit per entrar a l'estudi.
Criteris d'exclusió	Progressió a l'anterior tractament amb intenció curativa en els anteriors 6 mesos a l'aleatorització, radioteràpia en les 2 setmanes abans prèvies a l'aleatorització, expectativa de vida inferior a 3 mesos o ràpida progressió de la malaltia (sagnat, dolor no controlat), immunodeficiències o tractament amb esteroïdes o altres immunosupressors en els 7 dies previs, diagnòstic d'una altra neoplàsia en els 5 anys previs, metàstasis cerebrals actives o meningitis carcinomatosa, malaltia autoimmune, pneumonitis, abús de substàncies, VIH, Hepatitis B o C, embaràs, lactància, teràpia prèvia amb anti-PD-1/PD-L1/PD-L2, vacuna viva en els 30 dies previs

Durada	<p>El tractament amb pembrolizumab es va administrar fins a la progressió de la malaltia determinada per l'investigador, toxicitat inacceptable o màxim 24 mesos (35 cicles).</p> <p>*Es podia interrompre pembrolizumab en els pacients amb RC confirmada tractats almenys durant 24 setmanes i amb almenys 2 tractaments amb pembrolizumab després de confirmar la resposta.</p>
Grups intervenció	<p>- Pembrolizumab en monoteràpia (N=301) 200mg/3 setmanes fins a progressió o toxicitat inacceptable.</p> <p>- Pembrolizumab 200 mg/3 setmanes en combinació amb quimioteràpia (N=300): carboplatí AUC 5 mg/mL/min o cisplatí 100mg/m² dia 1 cada 3 setmanes (a elecció de l'investigador), i 5-FU 1000 mg/m²/dia durant 4 dies cada 3 setmanes (dies 1 a 4) fins a un màxim de 6 cicles de platí i 5-FU. Pembrolizumab fins a progressió o toxicitat inacceptable.</p>
Grup control	<p>- Règim EXTREME (N=300), dosi de càrrega cetuximab 400mg/m², després cetuximab 250 mg/m² setmanal dia 1, carboplatí AUC 5mg/mL/min o cisplatí 100 mg/m² cada 3 setmanes (a elecció de l'investigador), i 5-FU 100 mg/dia durant 4 dies cada 3 setmanes (dies 1 a 4) fins a un màxim de 6 cicles de platí i 5-FU. Cetuximab fins a progressió o toxicitat inacceptable.</p>
Variable principal i tipus d'anàlisi	<p>Variables co-primàries: SG i SLP, avaluades mitjançant un comitè revisor independent emmascarat a la població PD-L1 CPS ≥ 20, PD-L1 CPS ≥ 1, i a la població global per ITT dels grups experimentals enfront del grup control. Anàlisi de superioritat per a les dues co-variables primàries i de no inferioritat per la SG.</p> <p>Dels 300 pacients inclosos en el grup control, 300 es van considerar per a la comparació amb pembrolizumab en monoteràpia i 278 es van incloure en la població ITT per la comparació amb pembrolizumab en combinació amb quimioteràpia.</p>
Càlcul de mida mostral	<p>Es va planificar aleatoritzar un total de 825 participants amb una proporció de 1:1:1 en 3 grups de tractament.</p> <p>La mida de la mostra es va calcular per aconseguir el nombre requerit d'esdeveniments de SLP i SG en el moment de la primera anàlisi planificada, seguida d'una segona anàlisi intermèdia i final.</p> <p>Per a SLP es va basar en els supòsits següents:</p> <p>1) distribució exponencial amb una mitjana de SLP de 6 mesos al braç de tractament estàndard; 2) HR de 0,58 per la població PD-L1 CPS ≥20, 0,59 per la població PD-L1 CPS ≥1 i 0,6 per tots els pacients; 3) període de reclutament de 21 mesos; 4) 9 mesos de seguiment a la primera anàlisi intermèdia i 17 mesos de seguiment a la segona anàlisi intermèdia 5) una taxa d'abandonament anual del 5%.</p> <p>Per a la SG es va basar en els supòsits següents:</p> <p>1) distribució exponencial amb una mitjana de 10 mesos al braç de tractament estàndard; 2) HR= 0,6 a PD-L1 CPS ≥20, 0,65 a PD-L1 CPS ≥1, 0,7 per a tots els pacients a les hipòtesis de superioritat i 0,85 per a tots els pacients per a les hipòtesis de no inferioritat; 3) un període de reclutament de 21 mesos; 4) 23 mesos de seguiment a l'anàlisi final; 5) una taxa d'abandonament anual del 2%.</p> <p>Les suposicions per a la mediana de SLP de 6 mesos i la mediana de SG de 10 mesos en el grup de tractament estàndard es van basar en les estimacions de la mediana de SLP i de SG de l'assaig clínic EXTREME.</p>

5-FU: 5-Fluorouracil; AUC: Àrea sota la corba; CCECC: carcinoma de cèl·lules escatoses de cap i coll; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; PD-L: Programmed Death-ligand; RC: resposta completa; SG: Supervivència global; SLP: Supervivència lliure de progressió; TPS: Tumor Proportion Score; VIH: Virus de la Immunodeficiència Humana; VHP: Virus del papil·loma humà.

Es van realitzar 3 esmenes importants al protocol:

- El mètode de puntuació de biomarcadors preespecificat per a l'anàlisi d'eficàcia es va actualitzar de TPS (*tumor proportion score*) a CPS (Combined Positive Score), ja que en estudis previs, es va demostrar que l'expressió de PD-L1 a CPS (cèl·lules tumorals i infiltrants) presentava una millor associació en comparació amb l'expressió de PD-L1 a TPS (cèl·lules tumorals).
- El punt de tall de biomarcadors per a l'anàlisi d'eficàcia va canviar de molt positiu PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) a CPS ≥ 20 , CPS ≥ 10 i CPS ≥ 1 i es va limitar a CPS ≥ 20 i CPS ≥ 1 en una esmena posterior.
- La variable SG planificada inicialment com a variable secundària, es va incloure com a variable primària juntament amb la SLP.

Variables utilitzades als assaigs

Taula 2. Variables utilitzades als assaigs.

Variable	Descripció
Variable Primària	
Supervivència global (SG): població PD-L1 CPS ≥ 20 , PD-L1 CPS ≥ 1 , i població global	Temps des de l'aleatorització fins a mort per qualsevol causa,
Supervivència lliure de progressió (SLP): població PD-L1 CPS ≥ 20 , PD-L1 CPS ≥ 1 , i població global	Temps des de l'aleatorització fins a la data de la primera progressió (confirmada per RECIST v1.1) o la mort per qualsevol causa, per un comitè revisor independent
Variables secundàries	
SLP als 6 i 12 mesos	Proporció de pacients que obtenen una SLP ≥ 6 mesos i ≥ 12 mesos, respectivament.
Taxa de resposta objectiva (TRO)	Proporció de pacients que obté una resposta completa o parcial (per RECIST v 1.1), per un comitè revisor independent.
SLP2	Temps des de l'aleatorització fins a la mort o la progressió a la línia de tractament següent.
Temps de deteriorament (TTD) de l'estat global de salut	Temps des del l'inici fins a la primera aparició de deteriorament reportat pel pacient amb confirmació. Deteriorament de dolor i deglució segons les escales multiïtems de l'EORTC QLQ-H&N35
Canvi mitjà de la qualitat de vida des de l'estat basal segons l'escala QLQ C-30 global QoL	Variacions entre les puntuacions de l'escala EORTC QLQ C-30 <i>global QoL</i> basal i a la setmana 15.
Durada de la resposta	Temps fins a la primera evidència documentada de resposta completa o parcial fins a progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa, qualsevol cosa que passi primer.

Pembrolizumab en monoteràpia o en combinació amb quimioteràpia es considerava efectiu si es demostrava la superioritat en SG o SLP enfront del tractament estàndard en qualsevol de les poblacions de l'estudi especificades o bé la no inferioritat en SG en la població ITT.

Característiques dels pacients inclosos

Es van incloure 882 pacients a l'assaig, dels quals el 43% eren PD-L1 CPS \geq 20 i 85% eren PD-L1 CPS \geq 1 (determinat per immunohistoquímica). La mitjana d'edat dels pacients va ser 61 anys (20-94), un 82% homes, un 74% raça blanca i un 77% exfumadors o fumadors en el moment d'inclusió a l'assaig. El 21% presentaven VPH positiu.

El 95% dels pacients presentava malaltia metastàtica en estadi IV (estadi IVa un 21%, estadi IVb un 6% i estadi IVc un 69%).

Al grup de pembrolizumab més quimioteràpia i el grup de tractament estàndard, 119 pacients (43,1%) i 119 (41,5%) van ser assignats a rebre cisplatí, respectivament. Durant l'estudi, el 33,6% (40 de 119 participants) i el 30,3% (36 de 119 participants) van canviar de cisplatí a carboplatí als grups de pembrolizumab més quimioteràpia i tractament estàndard, respectivament. A la taula 3 es mostren les principals característiques dels pacients inclosos.

Taula 3. Característiques basals dels pacients inclosos a l'assaig KEYNOTE-048

	Pembrolizumab + quimioteràpia vs. quimioteràpia (EXTREME)		Pembrolizumab vs. quimioteràpia (EXTREME)	
	Pembro + QT (n=281)	Cetu + QT (n=278)	Pembro (n=301)	Cetu + QT (n=300)
Edat anys (mediana, rang)	61 (55-68)	61 (55-68)	62 (56-68)	61 (54,5-68)
Sexe (n, %)				
Homes	224 (80,0)	242 (87,0)	250 (83,0)	261 (87,0)
Dones	57 (20,0)	36 (13,0)	51 (17,0)	39 (13,0)
Hàbit tabàquic (n, %)				
Fumador actual o previ	224 (80)	215 (77)	239 (79)	234 (78)
Mai fumador	57 (20)	61 (22)	62 (21)	64 (21)
Orofaringe p16 positiu (n, %)	60 (21)	61 (22)	63 (21)	67 (22)
ECOG (n, %)				
0	110 (39,0)	108 (63,3)	118 (39,0)	117 (39,0)
1	171 (61,0)	170 (61,0)	183 (61,0)	183 (61,0)
Estat PD-L1 (n, %)				
TPS \geq 50%	66 (23)	62 (22)	67 (22)	66 (22)
TPS <50%	215 (77)	216 (78)	234 (78)	234 (78)
CPS \geq 1%	242 (86)	235 (85)	257 (85)	255 (85)
CPS \geq 20%	126 (45)	110 (40)	133 (44)	122 (41)
Estadi malaltia (n, %)				
Metastàtic	201 (72)	187 (67)	216 (72)	203 (68)
Recurrent	76 (27)	88 (32)	82 (27)	91 (31)
Localització tumor (n, %)				
Hipofaringe	44 (16)	36 (13)	38 (13)	39 (13)
Laringe	46 (16)	56 (20)	74 (25)	61 (20)
Cavitat oral	82 (29)	84 (30)	82 (27)	91 (30)
Orofaringe	113 (40)	107 (38)	113 (38)	114 (38)
Elecció del platí segons investigador (n, %)				
Carboplatí	160 (57)	156 (56)	181 (60)	170 (57)
Cisplatí	121 (43)	122 (44)	120 (40)	130 (43)

Cetu= cetuximab; CPS: *combined positive score*; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Pembro = pembrolizumab; PD-L1 = lligand de mort programada 1; QT = quimioteràpia; TPS: *tumour proportion score*

Resultats

A la taula 4 es mostren els resultats de les variables principals i secundàries considerades de l'estudi KEYNOTE-048 amb les dades de l'anàlisi final.

Taula 4. Resultats del assaig clínic de pembrolizumab en monoteràpia o en combinació amb quimioteràpia per al tractament de primera línia del CCECC metastàtic o recurrent irreseccable

Variable		Estudi KEYNOTE-048			
		Pembro + QT	Cetu+QT (EXTREME)	Pembrolizumab	Cetu+QT (EXTREME)
SG, mesos (mediana (IC95%))	ITT	(n=281)	(n=278)	(n=301)	(n=300)
		13,0 (10,9 -14,7)	10,7 (9,3 - 11,7)	11,5 (10,3 - 13,4)	10,7 (9,3 - 11,7)
		HR 0,72 (0,60-0,87); p=0,00025		HR=0,83 (0,70 - 0,99); p=0,01985	
	PD-L1 CPS ≥20	(n=126)	(n=110)	(n=133)	(n=122)
		14,7 (10,3 -19,3)	11,0 (9,2 - 13,0)	14,8 (11,5 -20,6)	10,7 (8,8 -12,8)
		HR 0,60 (0,45 - 0,82); p=0,00044		HR 0,58 (0,44 - 0,78); p=0,0001	
	PD-L1 CPS ≥1	(n=242)	(n=235)	(n=257)	(n=255)
		13,6 (10,7 -15,5)	10,4 (9,1 - 11,7)	12,3 (10,8 -14,3)	10,3 (9,0 - 11,5)
		HR 0,65 (0,53- 0,80); p=0,00002		HR 0,74 (0,61 - 0,90); p=0,00133	
SLP, mesos (mediana (IC95%))	ITT	(n=281)	(n=278)	(n=301)	(n=300)
		4,9 (4,7 - 6,1)	5,1 (4,9 - 6,1)	2,3 (2,2 - 3,3)	5,2 (4,9 - 6,1)
		HR 0,93 (0,78 - 1,11); p=0,21211		HR 1,29 (1,09 - 1,53); p=0,9983	
	PD-L1 CPS ≥20	(n=126)	(n=110)	(n=133)	(n=122)
		5,8 (4,7 -7,6)	5,3 (4,9 - 6,3)	3,4 (3,2- 3,8)	5,3 (4,8 - 6,3)
		HR 0,76 (0,58 -1,01); p=0,02951		HR 0,99 (0,76 a 1,29); p=0,46791	
	PD-L1 CPS ≥1	(n=242)	(n=235)	(n=257)	(n=255)
		5,1 (4,7 - 6,2)	5,0 (4,8 - 6,0)	3,2 (2,2 - 3,4)	5,0 (4,8 - 6,0)
		HR 0,84 (0,69 - 1,02); p=0,03697		HR 1,13 (0,96 -1,9); p=0,8958	

Taxa SLP 12 mesos (%)	ITT	17.2% (13.0, 21.9)	13.6% (9.8, 18.1)	17.6% (13.5, 22.1)	15.0% (11.2, 19.4)
	PD-L1 CPS ≥20	23.9% (16.7, 31.7)	14.0% (8.2, 21.3)	23.5% (16.6, 31.1)	15.1% (9.3, 22.2)
	PD-L1 CPS ≥1	19.7% (14.8, 25.0)	12.5% (8.6, 17.3)	20.6% (15.9, 25.8)	13.6% (9.6, 18.2)
TRO (%) (RC (%) + RP (%))		35,6% (6,0% + 29,5%)	36,3% (2,9%+ 33,5%)	16,9% (4,7% + 12,3%)	36,0% (2,7% + 33,3%)
TTD		HR= 1,37 (IC95% 0,94-2,00)		HR= 1,38 (IC95% 0,95-2,00)	
Duració resposta, mesos (mediana (rang))	ITT	6.7 (1.6 - 39.0)	4.3 (1.2 - 31.5)	22,6 (1.5 - 43.0)	4.5 (1.2 - 38.7)
	PD-L1 CPS ≥20	7,1 (2,1 – 39,0)	4,2 (1,2 – 31,5)	22,6 (2,7 – 43,0)	4,2 (1,2 – 31,5)
	PD-L1 CPS ≥1	6,7 (1,6 - 39,0)	4,3 (1,2 – 31,5)	23,4 (1,5 – 43,0)	4,5 (1,2 – 38,7)
SLP2, mesos (mediana (IC95%))	PD-L1 CPS ≥1	10,4 (9,3 – 12,3)	9,0 (8,4 – 10,0)	9,4 (8,3 – 10,3)	8,9 (8,3 – 9,8)
		HR 0,74 (0,62 - 0,89); p=0,00081		HR 0,81 (0,67 - 0,98); p=0,001702	

Cetu: cetuximab, SG: Supervivència global; SLP: Supervivència lliure de progressió; PD-L1: Programmed Death-ligand 1; CPS: combined positive score; HR= Harzard ratio, QT: quimioteràpia, ITT: intenció de tractar

El reclutament al grup de pembrolizumab + QT que havia reclutat 20 pacients es va aturar el 13 d'agost del 2015 degut a 3 morts en 14 pacients en aquest grup de tractament. inclosos a partir de juliol de 2015 Després de la revisió de seguretat dels 20 pacients que havien completat 2 cicles de tractament, l'estudi es va tornar a obrir el 2 d'octubre del 2015.

A causa de la pausa de reclutament, 22 pacients inclosos al braç de control durant el període de pausa van ser exclosos de la comparació entre el braç de pembro +QT vs. control.

Un 38,1% dels pacients del grup de pembrolizumab +QT i un 51,4% del grup control van rebre una 2a línia després de la finalització de l'assaig, un 13,9% i un 8,3% van rebre una 3a línia, respectivament. Els fàrmacs més utilitzats en 2a línia van ser paclitaxel (nab-/paclitaxel) en un 14,2% i 11,9% dels pacients respectivament.

Alguns dels pacients del KEYNOTE-048 van rebre posteriorment immunoteràpia (no es va preespecificar crossover a l'estudi). Es va realitzar una anàlisi de sensibilitat per avaluar l'efecte en els resultats de SG a la població ITT i als subgrups establerts d'acord amb l'expressió de PD-L1, mostrant un resultat similar a l'obtingut prèviament.

En el grup de pembrolizumab monoteràpia, un 4,3% dels pacients va rebre algun immunoteràpia després de la finalització de l'assaig, i aquesta proporció era del 24,3% en el grup control.

A l'actualització de la base de dades del 25 de febrer de 2019, el 49,2% dels pacients del grup de pembrolizumab monoteràpia i el 53% del grup control havien rebut un tractament antineoplàstic posterior.

Les anàlisis de sensibilitat per a SG pel mètode de temps de supervivència mitjà restringit assenyalen que el benefici de pembrolizumab sobre el tractament estàndard augmenta amb el temps i aquest és més gran després de 24 mesos de seguiment i fonamentalment en el grup de CPS ≥ 20 .

Qualitat de vida:

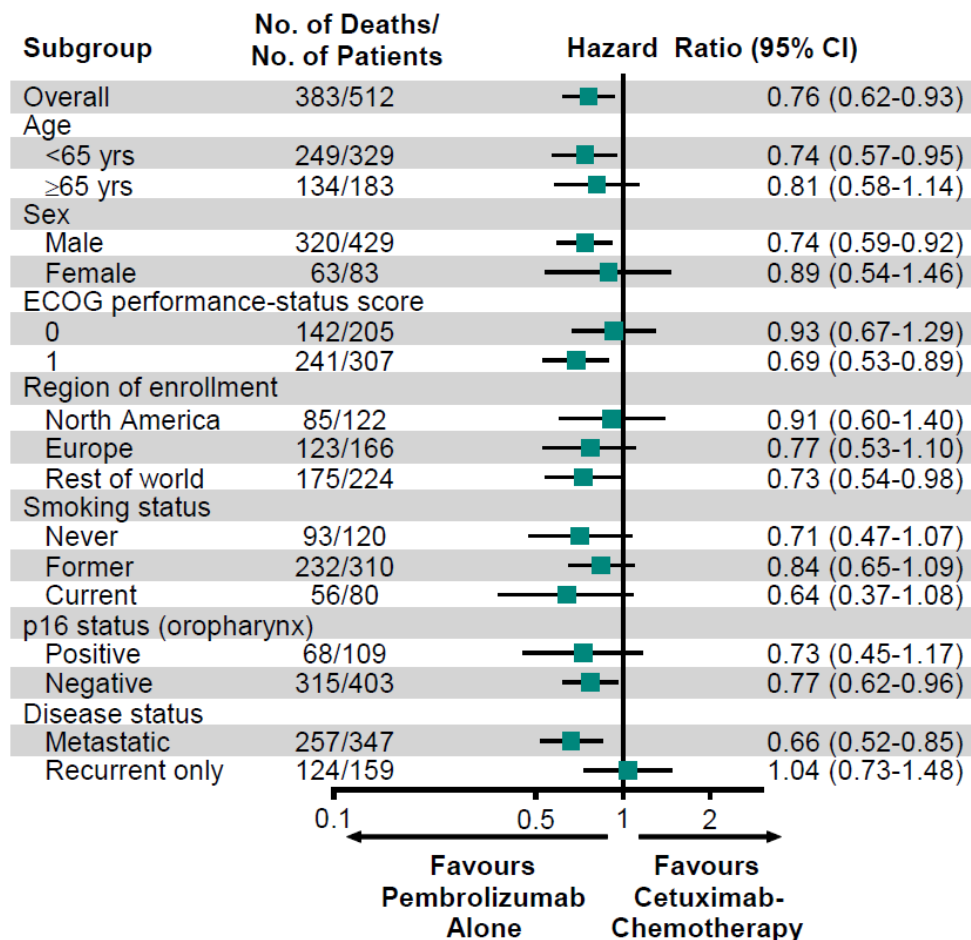
Les taxes de compliment dels qüestionaris de qualitat de vida informats pels pacients (PRO, de l'anglès *patient reported outcomes*), EORTC QLQ-30, EORTC QLQ H & N35 i EQ-5D, van ser similars en els tres braços de tractament.

Els resultats dels PRO després d'un seguiment de més de 15 de setmanes de tractament van ser similars per als tres braços de tractament. No obstant, en les escales de dolor es van obtenir pitjors resultats del braç pembrolizumab+QT en comparació amb el grup control. A l'última actualització de les dades de qualitat de vida es confirma que no hi ha empitjorament de la qualitat de vida després de l'administració de pembrolizumab en monoteràpia i en combinació quimioteràpia. (17)

Anàlisi dels subgrups de l'assaig KEYNOTE-048

Pembrolizumab en monoteràpia vs. EXTREME:

Figura 1. Diagrama forest plot de SG de pembrolizumab vs. cetuximab +QT en pacients amb PD-L1 CPS ≥1



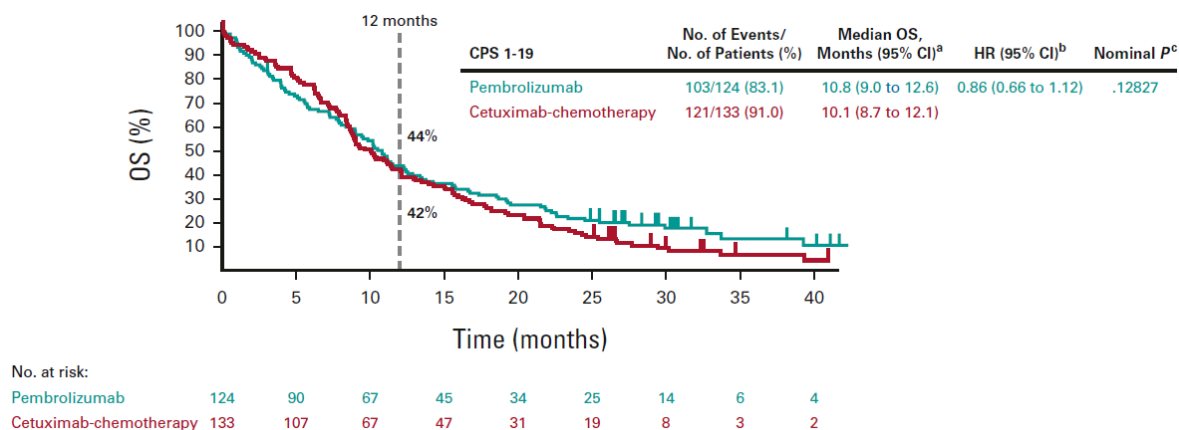
Segons l'anàlisi de subgrups de la població CPS≥1, el benefici de pembrolizumab en monoteràpia és clar en pacients amb malaltia metastàtica, però no es confirma en el context de la malaltia recurrent (p d'interacció= 0,0384).

Es va sol·licitar al promotor de l'assaig una anàlisi exploratòria d'acord a l'expressió de PD-L1 amb els següents punts de tall: CPS<1, CPS 1-19 (1≤CPS<20) i CPS<20.

Segons les dades, la major incertesa recau sobre el subgrup de pacients amb tumors PD-L1 negatius, que representen el 15% dels participants de l'estudi. En aquest subgrup de pacients amb PD-L1 negatiu no es va observar una diferència en SG (HR=1,49), observant-se superposició de les corbes de Kaplan-Meier, amb SLP negativa, i menor TRO amb pembrolizumab comparat amb el tractament estàndard.

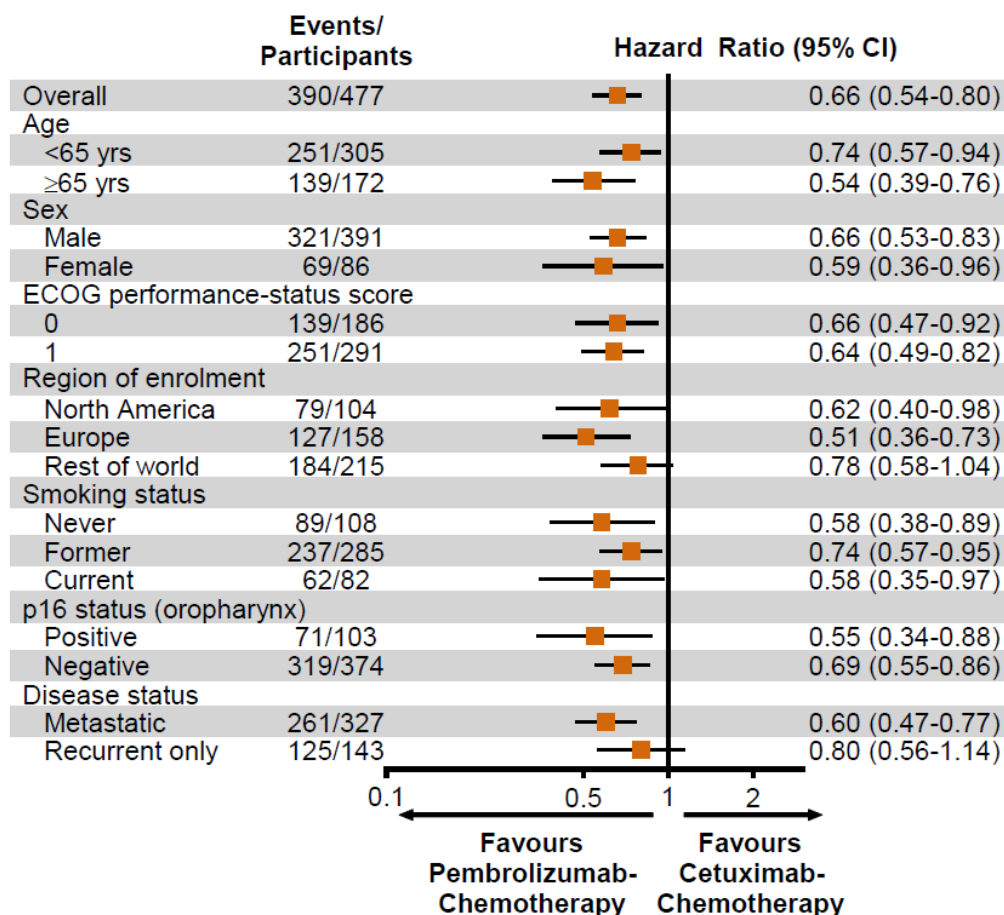
En l'anàlisi de subgrups del KEYNOTE-048 (18) s'observa que en els pacients amb CPS entre 1-19, no hi ha diferències en termes de SG per al braç de pembrolizumab monoteràpia enfront del tractament estàndard. (vegeu figura 2)

Figura 2. Corbes de KM de SG de pembrolizumab en monoteràpia i de cetuximab-quimioteràpia en pacients amb CPS 1-19



Pembrolizumab amb quimioteràpia vs. EXTREME:

Figura 3. Diagrama forest plot de pembrolizumab + QT vs. Cetuximab + QT a PD-L1 ≥1



Els resultats de l'anàlisi de subgrups a la variable SG van mostrar que l'efecte del tractament no era diferent en els diferents subgrups, observant resultats consistents en tots els subgrups preespecificats, a excepció de la raça; es va observar benefici en la raça blanca i no es va confirmar a la resta.

L'estudi KEYNOTE-048 no va ser dissenyat per comparar els dos grups que feien servir pembrolizumab. Tot i això, se li va sol·licitar al promotor una comparació descriptiva entre ambdós grups de tractament.

La SG entre ambdós grups sembla força similar. No obstant això, mentre que les corbes de K-M al grup de pembrolizumab monoteràpia apareixen lleugerament per sota de pembrolizumab +QT a la població ITT, les corbes estan més properes en els pacients amb CPS \geq 1 i se superposen completament en els pacients amb CPS \geq 20.

A les tres poblacions (ITT, CPS \geq 1, CPS \geq 20), tant la SLP com la TRO afavoreixen el grup de pembrolizumab +QT. La mitjana de temps fins a la resposta va ser similar.

6. Avaluació de la seguretat

La seguretat de pembrolizumab monoteràpia o en combinació amb quimioteràpia ha estat avaluada en 863 pacients en els estudi KEYNOTE-048.

L'exposició mediana al fàrmac va ser de aproximadament 5,7 mesos per pembrolizumab amb QT, 3,5 mesos per pembrolizumab en monoteràpia i 4,8 mesos per l'esquema EXTREME. (mediana dosi rebudes: 8, 6 i 7 respectivament).

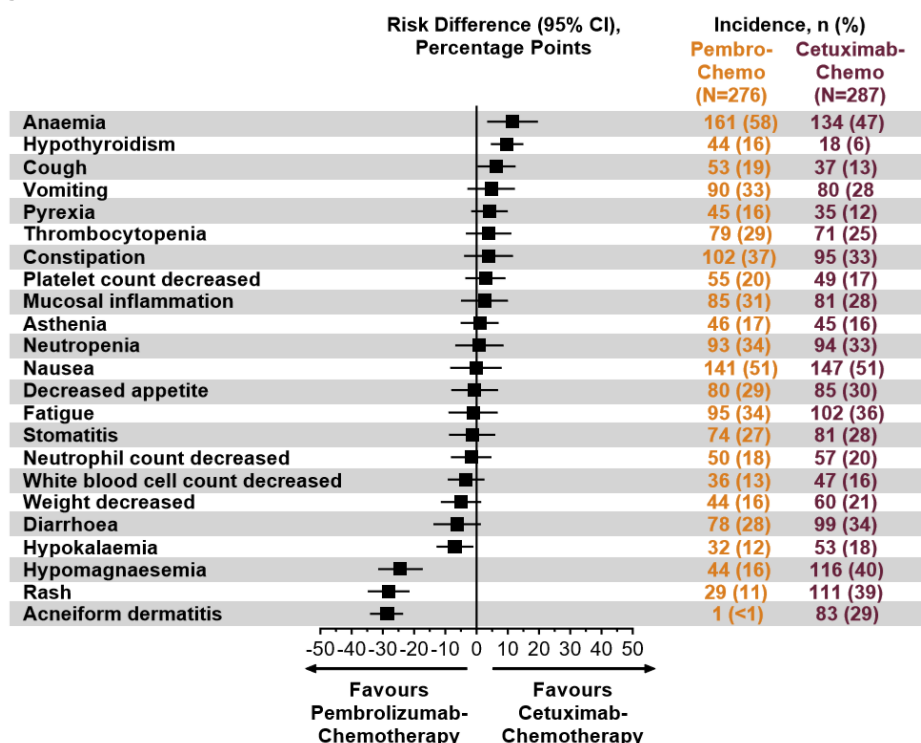
6.1. Esdeveniments adversos

La freqüència d'esdeveniments adversos (EA) relacionats amb el tractament va ser 95,7% per al grup de pembrolizumab + QT, 58,3% per a pembrolizumab i 96,9% per a cetuxi + quimioteràpia i dels quals EA grau 3-5 relacionats amb el tractament al 71,7%, 17,0% i 69,3%, respectivament.

Pembrolizumab en combinació amb QT vs. EXTREME

Els EAs amb una incidència \geq 5% van ser: anèmia (24,6% vs 16,4%), neutropènia (18,1% vs 21,6%), mucositis (9,8% vs 5,2%), trombocitopènia (9,1% vs 9,1%), neutropènia febril (8,3% vs 5,2%), estomatitis (8,3% vs 3,5%), hiponatrèmia (8,0% vs 6,3%), fatiga (7,2% vs 4,9%), hipokalemia (6,2% vs 5,9%), nàusees (5,8% vs 5,9%), pneumònia (5,1% vs 6,6%), leucopènia (3,3% vs 5,6%) i rash (5,9% vs 0,4%).

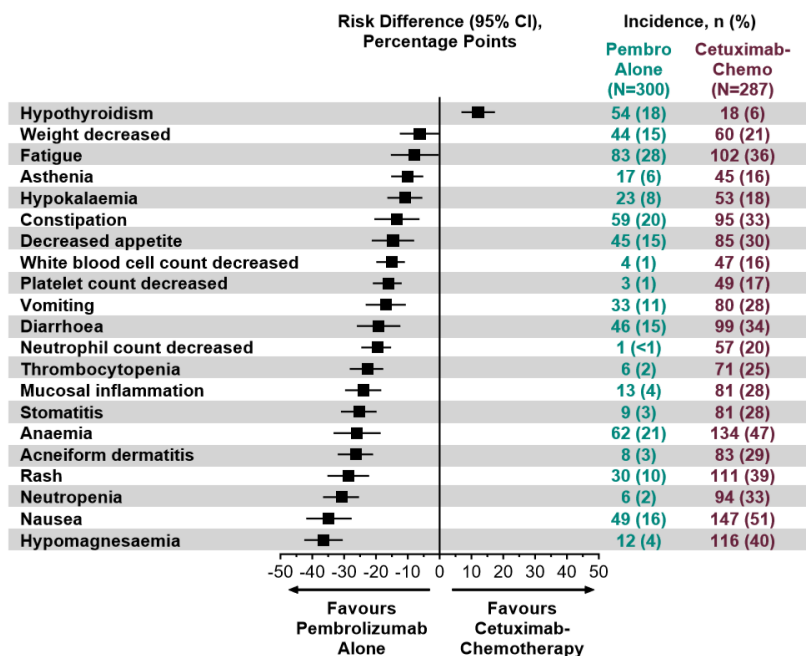
Figura 4. Diferència de risc d'EAs a la ITT pembrolizumab amb QT vs. EXTREME



Pembrolizumab vs. EXTREME

Els EAs amb una incidència $\geq 5\%$ al grup de pembrolizumab van ser: hiponatrèmia (5,7%) i pneumònia (5,3%); mentre que neutropènia, anèmia i disminució dels neutròfils van ser els EA més freqüents en el grup de tractament estàndard amb una incidència $>10\%$.

Figura 5. Diferència de risc d'EA en la ITT pembrolizumab vs. EXTREME



Taula 5. Principals EA dels 3 esquemes KEYNOTE 0-48

	PEMBRO + QT	PEMBRO	CETUXI + QT (EXTREME)	p	
EA relacionats tractament	95,7%	58,3%	96,9%	-	
EA greus 3-5	71,7%	17,0%	69,3%	-	
Modificacions dosi per EA	84,4%	38,7%	83,6%	-	
Morts per EA	4,0%	1,0%	2,8%	-	
Interrupcions tractament per EA	25,0%	5,0%	20,6%	-	
Discontinuations tractament per EA	30,8%	12,0%	27,2%	-	
EA grau 3-5	85%	55%	83%	P+QT vs. QT	P vs. QT
- Anèmia	25%	5%	17%	0,0158	<0,0001
- Neutropènia febril	9%	0	6%	-	<0,0001
- Leucopènia	3%	0	6%	-	<0,0001
- Neutropènia	18%	<1%	21%	-	<0,0001
- Trombocitopènia	9%	<1%	9%	-	<0,0001
- Nàusees	6%	0	6%	-	<0,0001
- Estomatitis	8%	0	3%	0,0146	0,0013
- Fatiga	7%	3%	5%	-	-
- Inflamació mucoses	10%	1%	5%	0,04	0,0081
- Pneumònia	5%	6%	7%	-	-
- Disminució gana	5%	1%	3%	-	0,0426
- Hipokalèmia	7%	2%	6%	-	0,0146
- Hipomagnèsèmia	2%	0	5%	-	0,0001
- Hiponatrèmia	8%	6%	6%	-	-
- Reaccions cutànies	<1%	<1%	6%	0,0001	0,0004

CETUXI: cetuximab. P o PEMBRO: pembrolizumab. QT: quimioteràpia

Esdeveniments adversos d'interès

Es van registrar una sèrie d'EA que havien estat prèviament especificats. Els detectats amb una incidència $\geq 1\%$ van ser: colitis, hipertiroïdisme, hipotiroïdisme, reaccions infusionsals, pneumonitis i toxicitat cutània severa. En els pacients del grup de pembrolizumab monoteràpia o en combinació, l'EA d'especial interès més freqüent va ser l'hipotiroïdisme (18,0% i 15,2%, respectivament); al grup de tractament estàndard la toxicitat cutània severa (7,0%).

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients inclosos a la formulació.

Precaucions:

- Pneumonitis relacionada amb el sistema immunitari: cal vigilar els pacients respecte a l'aparició de signes i símptomes de pneumonitis. Si hi ha sospita de pneumonitis, cal confirmar el diagnòstic amb proves d'imatge radiogràfiques i descartar-ne altres causes. Cal administrar corticosteroides en cas d'esdeveniments de grau ≥ 2 (1-2 mg/kg/dia de prednisona o equivalent, seguida per una reducció progressiva); pembrolizumab s'ha de suspendre temporalment en cas de pneumonitis de grau 2 i s'ha de suspendre definitivament en cas de pneumonitis de grau 3, grau 4 o recurrent de grau 2.
- Colitis relacionada amb el sistema immunitari: cal vigilar a els pacients quant a signes i símptomes de colitis i descartar altres causes. Cal administrar corticosteroides en cas d'esdeveniments de grau ≥ 2 (dosi inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona o equivalent, seguida per una reducció progressiva); pembrolizumab s'ha de suspendre temporalment en cas de colitis de grau 2 o grau 3 i s'ha de suspendre definitivament en cas de colitis de grau 4 o recurrent de grau 3. Cal tenir en compte el risc potencial de perforació gastrointestinal.
- Hepatitis relacionada amb el sistema immunitari: es deu vigilar els pacients quant a canvis en la funció hepàtica (al començament del tractament, periòdicament durant el tractament i segons estigui indicat d'acord amb l'avaluació clínica) i a quant a símptomes d'hepatitis i descartar-ne altres causes. Cal administrar corticosteroides (dosi inicial de 0,5-1 mg/kg/dia (en cas d'esdeveniments de grau 2) i 1-2 mg/kg/dia (en esdeveniments de grau ≥ 3) de prednisona o equivalent, seguida per una reducció progressiva) i d'acord amb la intensitat de les elevacions dels enzims hepàtics, pembrolizumab es deu suspendre temporalment o suspendre definitivament.
- Nefritis relacionada amb el sistema immunitari: cal vigilar els pacients quant a canvis en la funció renal i descartar altres causes de disfunció renal. Es han d'administrar corticosteroides en cas d'esdeveniments de grau ≥ 2 (dosi inicial de 1-2 mg/kg/dia de prednisona o equivalent, seguida per una reducció progressiva) i, d'acord amb la intensitat de les elevacions de la creatinina, pembrolizumab s'ha de suspendre temporalment a cas de nefritis de grau 2 i s'ha de suspendre definitivament en cas de nefritis de grau 3 o grau 4.
- Endocrinopaties relacionades amb el sistema immunitari: s'han observat endocrinopaties greus, com ara insuficiència suprarenal, hipofisitis, diabetis mellitus tipus 1, cetoacidosis diabètica, hipotiroïdisme i hipertiroïdisme.

- Insuficiència suprarenal (primària i secundària) i hipofisitis. Cal vigilar els pacients quant a signes i símptomes d'insuficiència suprarenal i hipofisitis (inclòs hipopituïtarisme) i descartar altres causes. Cal administrar corticosteroides per tractar la insuficiència suprarenal i altres teràpies hormonals substitutives segons estigui clínicament indicat. Pembrolizumab s'ha de suspendre temporalment per insuficiència suprarenal o hipofisitis de grau 2 fins que l'esdeveniment s'hagi controlat amb teràpia hormonal substitutiva. S'ha de suspendre temporalment o definitivament per insuficiència suprarenal o hipofisitis simptomàtica de Graus 3 o 4. Es pot valorar la continuació del tractament amb pembrolizumab, després de la reducció progressiva del corticosteroide. Cal vigilar la funció hipofisiària i els nivells hormonals per assegurar que la teràpia hormonal substitutiva és l'adequada.
- Diabetis mellitus tipus 1, inclosa la cetoacidosi diabètica: Cal vigilar els pacients quant a hiperglucèmia o altres signes i símptomes de diabetis. Cal administrar insulina per a la diabetis tipus 1 i s'ha de suspendre temporalment pembrolizumab en casos de diabetis tipus 1 associada amb hiperglucèmia o cetoacidosi de grau ≥ 3 , fins que s'assoleixi el control metabòlic.
- Hipotiroïdisme, hipertiroïdisme i tiroïditis. Cal vigilar els pacients quant a canvis en la funció tiroïdal (al començament del tractament, periòdicament durant el tractament i segons estigui indicat de acord amb l'avaluació clínic) i quant a signes i símptomes clínics de trastorns tiroïdals. El hipotiroïdisme es pot manejar amb tractament substitutiu sense interrupció del tractament i sense corticosteroides. L'hipertiroïdisme es pot manejar simptomàticament. Pembrolizumab es deu suspendre temporalment per hipertiroïdisme de grau ≥ 3 fins que es recuperi a grau ≤ 1 . Vigilar la funció tiroïdal i els nivells hormonals per assegurar que la teràpia hormonal substitutiva és l'adequada

Interaccions:

- No s'han realitzat estudis formals d'interaccions medicamentoses farmacocinètiques amb pembrolizumab. Com que pembrolizumab s'elimina de la circulació mitjançant catabolisme, no es esperen interaccions medicamentoses metabòliques.
- S'ha d'evitar l'ús de corticosteroides sistèmics o d'immunosupressors abans de començar el tractament amb pembrolizumab, a causa de la possible interferència amb l'activitat farmacodinàmica i l'eficàcia de pembrolizumab. No obstant això, es poden fer servir corticosteroides sistèmics o altres immunosupressors després de començar el tractament amb pembrolizumab, per tractar les reaccions adverses relacionades amb el sistema immunitari. Els corticosteroides també es poden usar com a medicació prèvia, quan pembrolizumab es fa servir en combinació amb quimioteràpia, com a profilaxi antiemètica i/o per alleujar les reaccions adverses relacionades amb la quimioteràpia.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 6. Riscos importants i informació pendent

Riscos identificats	Reaccions adverses relacionades amb el sistema immunitari (incloses pneumonitis, colitis, hepatitis, nefritis i endocrinopaties relacionades amb el sistema immunitari)
Riscos potencials	Neoplàsies malignes hematològiques: augment del risc de complicacions greus del trasplantament al·logènic de cèl·lules mare en pacients que van rebre prèviament pembrolizumab. Malaltia d'empelt contra hoste després de l'administració de pembrolizumab en pacients amb antecedents de trasplantament al·logènic de cèl·lules mare.
Informació pendent	Seguretat a llarg termini

Es recomana consultar el resum del [Pla de gestió de riscos](#) per obtenir més informació.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'estudi KEYNOTE-048 és un assaig fase III, aleatoritzat, i obert dissenyat per avaluar l'eficàcia de la immunoteràpia sola i en combinació amb quimioteràpia, davant de l'esquema EXTREME. Per disminuir el risc de biaix possiblement derivat del disseny obert, la variable de SLP va ser avaluada mitjançant un comitè central independent. En el cas dels resultats de qualitat de vida cal que aquests siguin valorats amb precaució degut al disseny obert de l'estudi.

L'assignació dels pacients es va fer de manera aleatòria per a cadascun dels braços de l'estudi, estratificant per nivell d'expressió de PD-L1, estat de VPH i ECOG. Els pacients es van seguir durant tot el període de l'estudi correctament i informant de les raons d'abandonament.

La SG es va incloure com a variable co-primària després d'una esmena al protocol. La SG es considera la variable més adient en l'entorn metastàtic tenint en consideració que l'objectiu terapèutic és prolongar la supervivència dels pacients.

L'anàlisi es va fer per ITT, que es considera adequat en un estudi de superioritat. El reclutament del grup de pembrolizumab en combinació amb QT es va interrompre durant aproximadament 2 mesos. Això va fer que per tal de mantenir l'anàlisi per ITT, 22 pacients del grup control reclutats durant aquest mateix període no s'inclouessin en la comparació d'aquests braços, resultant en una població comparativa diferent a la que es va usar per comparar amb el grup de pembrolizumab en monoteràpia. És a dir, malgrat que l'estudi consta de tres branques de tractament, l'eficàcia es valora en 4 grups amb un nombre de pacients diferent.

En una esmena del protocol es va modificar la mesura del PD-L1 de TPS a CPS, sobre la base de l'estudi KEYNOTE-1217 que va demostrar que la CPS presentava més fiabilitat en comparació amb la determinació de TPS.

El comparador de l'estudi utilitzat, l'esquema EXTREME, es considera el tractament estàndard per al CCECC en primera línia metastàtic o recurrent irreseccable en el nostre entorn i per tant es considera adequat. No obstant, no es disposa de comparacions directes entre pembrolizumab en monoteràpia i pembrolizumab en combinació amb quimioteràpia.

Les poblacions dels 3 grups de tractament estaven correctament balancejades inclòs el grau d'expressió de PD-L1 CPS, amb algunes diferències que no es consideren rellevants a l'hora d'interpretar-ne els resultats. Les característiques dels pacients es consideren extrapolades a la població del nostre entorn. Tots els pacients inclosos a l'estudi havien d'esser candidats a un esquema de quimioteràpia basat en platí i tenien un ECOG entre 0 i 1. De la mateixa manera que en altres estudis amb immunoteràpia en altres patologies, no es va incloure cap pacient amb un ECOG 2

Un total de 308 (34,9%) pacients dels 882 participants aleatoritzats van tenir una o més desviacions importants del protocol: 85 pacients (28,2%) al braç de pembrolizumab en monoteràpia, 116 (41,3%) al braç de pembrolizumab en combinació amb quimioteràpia i 107 (35,7%) al braç control.

Els resultats obtinguts per a les variables primàries es consideren modestos però clínicament rellevants en aquesta patologia.

Pel que fa a la comparació de pembrolizumab monoteràpia amb el tractament estàndard, la diferència en SG en la població ITT no es considera clínicament rellevant. La diferència de medianes és de solament 2 mesos en la població PD-L1 \geq 1 i de fins a 4,1 mesos en els pacients amb CPS \geq 20; en ambdós grups es va demostrar la superioritat estadística en SG. No es van assolir diferències estadísticament significatives en SLP en cap de les tres subpoblacions.

La monoteràpia amb pembrolizumab va mostrar un pitjor efecte en SG durant els primers 8 mesos des de l'aleatorització (amb major risc de mort dels pacients en monoteràpia respecte de l'esquema EXTREME). Aquest fet ja s'ha observat en els agents anti-PD-L1 enfront de la quimioteràpia, l'inici d'acció de la qual és més ràpid. Aquest fet seria rellevant en pacients amb mala evolució a curt termini. L'anàlisi de subgrups no pre-planificada, no mostra diferències significatives en SG entre pembrolizumab enfront de quimioteràpia estàndard.

En quant a la comparació de pembrolizumab amb quimioteràpia enfront de la quimioteràpia estàndard es va mostrar superioritat en SG en els tres subpoblacions, ITT, CPS \geq 1 i CPS \geq 20 i les diferències es consideren clínicament rellevants. No es van trobar diferències en SLP en la població amb CPS \geq 20.

En relació a les variables secundàries, s'observa que la magnitud de resposta mesurada amb la TRO és entorn al 35% en els braços que contenen quimioteràpia, amb percentatges uns mica superiors de RC en el grup que conté el pembrolizumab, mentre que les taxes de resposta dels pacients tractats amb pembrolizumab en monoteràpia son de magnitud inferior (16,9%). Pel que fa a la durada de la resposta s'observen resultats discordants entre els braços, amb durades molt més perllongades (mediana de 22,6 mesos en la població ITT) en el braç monoteràpia en comparació amb els braços que contenen quimioteràpia (medianes de 6,7 i 4,3 mesos en el grup pembro +QT i QT respectivament.

Pel que fa a l'anàlisi de subgrups, els resultats van ser consistents amb els obtinguts per a les variables principals. S'observa que no hi ha un benefici clar en pacients amb CPS <1 i per aquest motiu no està indicat el tractament en aquests pacients.

La comparació descriptiva de pembrolizumab en monoteràpia davant de pembrolizumab més quimioteràpia que es va sol·licitar al titular de l'autorització mostra SG similars. No obstant això, mentre que la corba Kaplan Meier de SG del braç pembrolizumab en monoteràpia es troba lleugerament per

sota del pembrolizumab + quimioteràpia a la població ITT, les corbes semblen més properes/similars en relació amb l'expressió de PD-L1. Respecte la població ITT, en la població CPS major o igual a 1, les corbes dels tractaments semblen més properes fins a superposar-se completament al subgrup CPS igual o majora 20. Els pacients amb malaltia metastàtica es beneficien clarament del tractament, però això no es confirma en pacients amb malaltia recurrent no metastàtica, en què no s'objectiva la diferència entre pembrolizumab en monoteràpia i el règim EXTREME. La malaltia recurrent en aquestes localitzacions anatòmiques sovint s'associa a elevada simptomatologia i requereixen una ràpida i elevada taxa de resposta. Tanmateix, calen més dades per confirmar aquestes troballa atès que resulta consistent amb les observacions de la branca amb pembrolizumab en combinació amb quimioteràpia en què el benefici també és de menor magnitud en els pacients recurrents.

No s'observen millores de la qualitat de vida entre els grups experimentals i control. En el tractament amb immunoteràpia en monoteràpia, malgrat el perfil d'efectes adversos és més favorable a la combinació amb quimioteràpia o al tractament estàndard amb quimioteràpia, hi ha un percentatge elevat de pacients que no presenten resposta i atesa la localització del tumor i la seva simptomatologia, podrien explicar la manca de benefici en qualitat de vida, si bé el disseny obert de l'estudi dificulta la interpretació de les dades.

La seguretat i el perfil d'efectes adversos són els esperables per cada tractament. Els dos braços que porten quimioteràpia l'esquema és el mateix contenint 5-FU i un platí i es diferencien amb l'addició de cetuximab que presenta toxicitat cutània o pembrolizumab que es caracteritza per les reaccions immunomediades. Pembrolizumab en monoteràpia presenta un bon perfil de seguretat amb relació als esquemes que combinen quimioteràpia.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 7 es presenta el cost del tractament de pembrolizumab en monoteràpia i pembrolizumab en combinació amb quimioteràpia, així com dels seus comparadors.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials

Taula 7. Cost de pembrolizumab en monoteràpia i en combinació amb quimioteràpia i dels seus comparadors

	Pembrolizumab (Keytruda®)	Pembrolizumab (Keytruda®) + Quimioteràpia (Platí + 5-FU)	EXTREME: (Cetuximab + Quimioteràpia [Platí + 5-FU])	ERBITAX (Cetuximab + Paclitaxel)	TPEx (Cisplatí + Docetaxel + Cetuximab)
Preu envàs†	Pembrolizumab: 1 vial de 4 ml, 25 mg/ml: 3.566,00 €	1 vial de 4 ml, 25 mg/ml: 3.566,00 € Carboplatí: 0,15 €/mg Cisplatí: 0,10 €/mg 5-FU: 0,002 €/mg	Cetuximab: 1 vial de 20 ml, 5 mg/ml: 192,30 € Carboplatí: 0,15 €/mg Cisplatí: 0,10 €/mg 5-FU: 0,002 €/mg	Cetuximab: 1 vial de 20 ml, 5 mg/ml: 192,30 € Paclitaxel: 2,40 €/mg	Cetuximab: 1 vial de 20 ml, 5 mg/ml: 192,30 € Docetaxel: 2,29 €/mg Cisplatí: 0,10 €/mg
Posologia més freqüent als AC	Cada 3 setmanes: 200 mg	6 cicles de 21 dies: P: 200 mg dia 1 Carboplatí: AUC 5 mg dia 1 o Cis: 75 mg/m ² dia 1, 5-FU: 1.000 mg/m ² dies 1, 2, 3 i 4 Posteriorment: P 200 mg/3 setmanes	6 cicles de 21 dies: C: 250 mg/m ² dies 1, 8 i 15 Carboplatí: AUC 5mg dia 1 o Cis: 75 mg/m ² dia 1, 5-FU: 1.000 mg/m ² dies 1, 2, 3 i 4 Posteriorment: C 250 mg/m ² /setmana	Setmanalment: C: 250 mg/m ² i Pacli: 80 mg/m ²	4 cicles de 21 dies: C: 250 mg/m ² dies 1, 8 i 15 Cis i doce 75 mg/m ² dia 1 Posteriorment: C 250 mg/m ² /setmana
Durada tractament	6,7 mesos (9,7 cicles de 21 dies)	7,4 mesos (6 cicles P+QT i 4,7 cicles P monoteràpia de 21 dies)	6,0 mesos (6 cicles C+QT i 2,7 cicles C monoteràpia de 21 dies)	6,2 mesos (27 cicles d'una setmana)	6,0 mesos (4 cicles C+Doce+Cis de 21 dies i 14 cicles C monoteràpia d'una setmana)
Cost cicle*	7.132,00 €	7.200,11 € (P: 7.132,00 € + QT: 68,11 €)	2.952,61 € (C: 2.884,50 € + QT: 68,11 €)	1.287,90 € (C: 961,50 € + Pacli: 326,40 €)	3.188,88 € (C: 2.884,50 € + Doce: 291,52 € + Cis: 12,86 €)
Cost mensual**	10.293,85 €	10.392,16 €	4.261,61 €	5.576,61 €	4.602,62 €
Cost tractament***	68.937,79 €	76.452,03 €	25.414,40 €	34.651,36 €	26.193,04 €
Δ cost tractament‡	Ref.	+ 7.514,24 €	- 43.523,40 €	- 34.286,44 €	- 42.744,76 €

AUC: Àrea sota la corba; C: Cetuximab; Cis: Cisplatí; Doce: Docetaxel; Pacli: Paclitaxel; P: Pembrolizumab; QT: Quimioteràpia basada en platí i 5-FU; 5-FU: 5-Fluorouracil; Δ cost: cost incremental.
 †Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), abril 2022 (PVL notificat) – RD% (7,5% per atezolizumab i cetuximab) + IVA del 4% el dia 08/04/2022.
 *S'ha considerat un pes mitjà de 70,0 kg en línia amb altres avaluacions. ** S'assumeix que un any té 365,25 dies i, per tant, un mes té 30,44 dies. *** S'assumeixen les durades de tractament indicades anteriorment. ‡S'ha considerat una relació 57:43 d'ús de carboplatí en comparació amb cisplatí. † S'utilitza sorafenib com a referència ja que és l'estàndard de tractament actual: Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Per a estimar la població diana s'han considerat els valors trobats en la literatura que més s'apropen a l'entorn català, així com la opinió d'experts consultats.

Taula 8. Estimació de la població diana amb CHC en tractaments de durada limitada		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya / SISCAT. Horitzó temporal d'1 any.		
Població adulta a Catalunya (≥ 18 anys) (19)		6.343.909
Pacients nous amb càncer de cap i coll (CCC) (20)	2,39 casos/10.000 habitants	1.514
Proporció amb histologia epidermoide o escatosa (6)	90,0%	1.363
Pacients en estadi metastàtic o recurrent irreseccable (21)	35,0%	477
Pacients amb ECOG 0-1(22)	80,3%	383
Pacients que presenten PD-L1 CPS ≥ 1 (16)	85,0%	325
Pacients no candidats a AC i no refractaris a tractament multimodal (amb platí) ^a	60,0%	196

AC: assaig clínic; CCC: Càncer de cap i coll; ECOG: Escala *Eastern Cooperative Oncology Group*; PD-L1: Lligand cel·lular de mort programada; PD-L1 CPS ≥ 1 : Índex combinat positiu per a PD-L1 superior o igual a 1.

a: Segons l'opinió d'experts clínics

A partir de les assumpcions considerades anteriorment, pels pròxims tres anys, a Catalunya, s'estima que la població màxima susceptible amb CCC de cèl·lules escatoses o epidermoïdes en estadi irreseccable o avançat amb ECOG 0-1 i que presenten PD-L1 CPS ≥ 1 susceptible de ser tractada en primera línia amb pembrolizumab serà de **195, 197 i 197 pacients**, respectivament.

Tot i així, s'ha restringit el finançament de pembrolizumab en monoteràpia en pacients no candidats a quimioteràpia estàndard (règim EXTREME) i de pembrolizumab en combinació amb quimioteràpia (QT) en pacients de ràpida progressió. En primer lloc, s'assumeix que el 30% de la població màxima susceptible de ser tractada amb pembrolizumab no serà candidata a quimioteràpia estàndard. Per tant, la **població màxima susceptible a rebre pembrolizumab en monoteràpia serà de 98 pacients** per cada un dels pròxims tres anys. Per altra banda, s'assumeix que el 50% dels pacients candidats a ser tractats amb pembrolizumab tindran una ràpida progressió. Així doncs, la **població màxima susceptible a rebre pembrolizumab en combinació amb QT serà de 163 pacients** per cada un dels pròxims tres anys.

A la taula 8 es presenta l'impacte pressupostari incremental estimat pels pròxims 3 anys, on s'han tingut en compte les consideracions següents:

- Es considera que els comparadors són el règim cetuximab en combinació amb QT basada en platí i 5-fluorouracil (EXTREME), cetuximab en combinació amb cisplatí i docetaxel (TPEX) i cetuximab en combinació amb paclitaxel (ERBITAX).
- Es considera les dosis utilitzades en els diferents AC de les alternatives considerades: KEYNOTE048 per pembrolizumab, tant en monoteràpia com en combinació amb QT, i cetuximab en combinació amb QT, Hitt et al. 2012 per ERBITAX i Guigay et al. 2021 per TPEX.

- S'assumeix que els pacients incidents inicien tractament repartits de manera proporcional durant els dotze mesos de l'any.
- La durada del tractament considerada és de 9,7 cicles per pembrolizumab en monoteràpia, 10,7 per pembrolizumab en combinació, 8,7 per EXTREME, 27 per ERBITAX i 6 mesos TPEX en línia amb el número mig de cicles (o mesos en tractament) reportats en els respectius AC.
- S'assumeix una entrada progressiva per a pembrolizumab i que mai arribarà a ser utilitzat en el 100% dels pacients. S'assumeix que al 1r any seran tractats un 50% dels pacients i el 2n i 3r un 90%.
- Només s'han considerat costos farmacològics i no altres costos com els costos d'administració o dispensació, així com tampoc costos directes no sanitaris.

Taula 9. Estimació de l'impacte pressupostari incremental pel CatSalut per a pembrolizumab en monoteràpia i en combinació amb quimioteràpia						
	Escenari sense pembrolizumab			Escenari amb pembrolizumab		
	Any 1	Any 2	Any3	Any 1	Any 2	Any 3
Població màxima susceptible	195	197	197	195	197	197
EXTREME (%)	74 (38%)	74 (38%)	74 (38%)	37 (19%)	8 (4%)	8 (4%)
TPEX (%)	74 (38%)	74 (38%)	74 (38%)	37 (19%)	8 (4%)	8 (4%)
ERBITAX (%)	47 (24%)	47 (24%)	47 (24%)	24 (12%)	5 (3%)	5 (3%)
Pembrolizumab monoteràpia (%)	0	0	0	29 (15%)	53 (27%)	53 (27%)
Pembrolizumab + QT (%)	0	0	0	68 (35%)	123 (62%)	123 (62%)
Impacte pressupostari	4.309.355 €	5.456.790 €	5.469.177 €	7.519.292 €	12.584.459 €	13.671.975 €
EXTREME	1.491.496 €	1.885.452 €	1.889.732 €	745.748 €	344.774 €	188.973 €
TPEX	1.549.456 €	1.945.703 €	1.950.120 €	774.728 €	382.709 €	238.212 €
ERBITAX	1.268.403 €	1.625.634 €	1.629.324 €	634.202 €	304.304 €	162.932 €
Pembrolizumab monoteràpia	- €	- €	- €	1.536.146 €	3.252.956 €	3.646.508 €
Pembrolizumab + QT	- €	- €	- €	3.828.468 €	8.299.716 €	9.435.349 €
IMPACTE PRESSUPOSTARI INCREMENTAL				3.209.936 €	7.127.669 €	8.202.798 €

ERBITAX: Cetuximab + paclitaxel; EXTREME: Cetuximab + quimioteràpia basada en platí i 5-fluorouracil; QT: quimioteràpia basada en platí i 5-fluorouracil; TPEX: Cetuximab + docetaxel + cisplatí.

La introducció de pembrolizumab, tant en monoteràpia com en combinació amb quimioteràpia, en primera línia per al tractament del càncer de cap i coll (CCC) escamós en estadi irreseccable o avançat en pacients que presenten PD-L1 CPS ≥ 1 suposaria agregat per als pròxima tres anys de 18,5 M€ pel CatSalut.

En un anàlisi d'escenari màxim, on tots els pacients fossin tractats amb pembrolizumab, l'impacte agregat per tres anys seria de 24,7 M€.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

SEOM Guidelines 2020 (5)

Les recomanacions recollides a les guies de la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica per a pacients que mai no han rebut quimioteràpia o pacients amb progressió de més de 6 mesos després del tractament locoregional amb cisplatí són:

(a) Pacients amb ECOG PS 0/1, amb CCECC amb expressió de PD-L1 CPS ≥ 20 i baixa càrrega de símptomes → El tractament d'elecció és **pembrolizumab** monoteràpia (IA).

(b) Pacients en els quals la càrrega de símptomes indica més importància de resposta objectiva → La combinació de **pembrolizumab més quimioteràpia** podria ser el règim d'elecció (IA).

(c) Pacients amb expressió de PD-L1 CPS 1–19 → el tractament d'elecció és **pembrolizumab més quimioteràpia** (platí més 5 FU) (IA).

(d) En pacients amb expressió de PD-L1 CPS < 1 o el pacient no pot ser tractat amb un protocol d'immunoteràpia → les opcions de tractament seran l'esquema de quimioteràpia amb el règim **EXTREME** (platí més 5-FU més cetuximab) (IA) o **TPEX** (cisplatí més docetaxel més cetuximab si existeix alguna contraindicació per a 5-FU), només en pacients amb ECOG PS 0-1 i candidats a rebre cisplatí.

(e) Pacients amb ECOG PS 2 i aquells amb co-morbilitats que no poden rebre platí → s'ha de considerar l'esquema de quimioteràpia amb el règim **ERBITAX** (paclitaxel més cetuximab) (IIB).

NCCN Guidelines.v.2022.1(23)

Es recomana **pembrolizumab** en combinació amb **QT** (categoria 1) i particularment en pacients amb PS 0/1 i alta càrrega tumoral o crisi clínica.

També es considera **pembrolizumab** en monoteràpia en pacients amb CPS ≥ 1 (categoria 1 si CPS ≥ 20).

ESMO Guidelines 2020 (24)

Pembrolizumab en **combinació** amb platí/5-FU i en **monoteràpia** són dos règims aprovats per a pacients amb CCECC recurrent/metastàtic que expressen PD-L1 (CPS ≥ 1) [I, A ; Puntuació ESMO-MCBS v1.1: 4].

Es recomana **pembrolizumab més QT** quan cal una reducció ràpida del tumor.

Platí/5-FU/cetuximab (EXTREME) continua sent la teràpia estàndard per a pacients recurrents/metastàtics amb CCECC que no expressen PD-L1 [I, A; Puntuació ESMO-MCBS v1.1: 3].

TPEX també és una opció de tractament en aquesta població [II, B].

<p>No platinum-based ChT during the last 6 months and PD-L1-positive tumour</p>	<p>No platinum-based ChT during the last 6 months and PD-L1 assessment not carried out</p>	<p>No platinum-based ChT during the last 6 months and PD-L1-negative tumour</p>
<p>Standard:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab monotherapy [I, A; MCBS 4]• Pembrolizumab plus platinum/5-FU [I, A; MCBS 4] <p>Options:</p> <ul style="list-style-type: none">• Platinum/5-FU/cetuximab if contraindication to immunotherapy and fit for platinum-based therapy [I, A; MCBS 3]• Methotrexate or taxane or cetuximab and/or BSC if contraindication to immunotherapy and unfit for platinum-based therapy [III, C]	<p>Standard:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab plus platinum/5-FU [I, A; MCBS 4] <p>Options:</p> <ul style="list-style-type: none">• Platinum/5-FU/cetuximab if contraindication to immunotherapy and fit for platinum-based therapy [I, A; MCBS 3]• Methotrexate or taxane or cetuximab and/or BSC if contraindication to immunotherapy and unfit for platinum-based therapy [III, C]	<p>Standard:</p> <ul style="list-style-type: none">• Platinum/5-FU/cetuximab [I, A; MCBS 3] <p>Options:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pembrolizumab plus platinum/5-FU [I, A; MCBS 4]• TPeX [II, B]• Methotrexate or taxane or cetuximab and/or BSC in case of contraindication to immunotherapy and unfit for platinum-based therapy [III, C]

Avaluacions per altres organismes

Taula 10. Recomanacions d'altres organismes sobre pembrolizumab monoteràpia o en combinació per CCECC

Organisme	Ambit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (25)	Anglaterra	<p>25.11.2020: Recomanar l'ús de pembrolizumab com a opció de tractament en pacients adults amb CCECC recurrent o metastàtic no tractats prèviament i els tumors dels quals expressin PD-L1 CPS ≥ 1.</p> <p>Només si es compleix que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sigui utilitzat en monoteràpia • La durada màxima del tractament siguin 2 anys • Es mantinguin els acords comercials de preus <p>No es recomana el tractament combinat de pembrolizumab i quimioteràpia per excedir el cost efectivitat estimat, el llindar que considera acceptable aquest organisme</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC) (26)	Escòcia	<p>07.09.2020: S'accepta pembrolizumab per a ús restringit dins de NHS Scotland com a monoteràpia o en combinació amb platí i 5-FU, per al tractament de primera línia del carcinoma CCECC recurrent metastàtic o no resecable en adults amb PD-L1 CPS ≥ 1.</p> <p>Només en el context d'un acord aprovat de l'Esquema d'accés de pacients (PAS) de l'NHS Scotland que ofereix els resultats de rendibilitat en què es va basar la decisió, o un preu que sigui equivalent o inferior.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (27)	Canadà	<p>22.12.2020: Es recomana condicionalment el reemborsament de pembrolizumab per al tractament de primera línia de CCECC metastàtic o irreseccable recurrent com a monoteràpia per a pacients els tumors dels quals tenen expressió de PD-L1 CPS ≥ 1,</p> <p>o en combinació amb platí i quimioteràpia amb 5-FU independentment del nivell de expressió de PD-L1, si es compleixen les condicions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> • millora de la rendibilitat fins a un nivell acceptable • s'aborda la viabilitat de presentar un impacte pressupostari
Haute Autorité de Santé (HAS) (28)	França	<p>18.06.2020: Opinió favorable del reemborsament de pembrolizumab com a monoteràpia o en combinació amb QT basada en platí i 5-FU en el tractament de primera línia de pacients adults amb CCECC metastàtic o recurrent irreseccable els tumors dels quals expressen PD-L1 amb un CPS ≥ 1.</p>

Informe de posicionament terapèutic (6)

En pacients amb estat funcional ECOG 0-1 sense tractament previ per al CCECC no nasofaringi (cavitat oral, orofaringe, hipofaringe o laringe) recurrent o metastàtic, que tinguin expressió de PD-L1 amb una proporció del marcador tumoral CPS ≥ 1 , pembrolizumab en monoteràpia és una opció preferent a pembrolizumab amb quimioteràpia basada en platins i 5-FU i a la quimioteràpia estàndard (règim EXTREME), excepte en el cas de pacients que es presentin amb símptomes i/o malaltia de ràpida evolució o alta càrrega tumoral que faci preveure un desenllaç fatal a 6 mesos. En aquests darrers, el règim EXTREME i pembrolizumab combinat amb quimioteràpia de platí i 5-FU serien opcions preferents a la monoteràpia amb pembrolizumab, amb millors resultats d'eficàcia per a la combinació de pembrolizumab amb quimioteràpia, encara que amb més toxicitat que la quimioteràpia estàndard en termes d'efectes immunorelacionats.

Bibliografia

1. Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. Vol. 85, Ear, nose, & throat journal. United States; 2006. p. 74.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30.
3. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jan;382(1):60–72.
4. 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. *Eur J Cancer.* 2018 Nov;103:356–87.
5. 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 Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2021 May;23(5):913–21.
6. Sanidad M De. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab cáncer escamoso de cabeza y cuello recurrente / metastásico en primera línea. 2022;(16):1–14.
7. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, Schulten J, Chomette P, Ferreira Castro A, et al. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Front Oncol.* 2017;7:72.
8. Argiris A, Karamouzis M V, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet (London, England).* 2008 May;371(9625):1695–709.
9. Cohen EEW, Bell RB, 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). *J Immunother cancer.* 2019 Jul;7(1):184.
10. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer.* 2015 Oct;51(15):2130–43.
11. Sacco AG, Cohen EE. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015 Oct;33(29):3305–13.
12. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008 Sep;359(11):1116–27.
13. Malik A, Sukumar V, Pai A, Mishra A, Nair S, Chaukar D, et al. Emergency Department Visits by Head-and-Neck Cancer Patients. *Indian J Palliat Care.* 2019;25(4):535–8.
14. KEYTRUDA - FT. ANEXO I FICHA TÉCNICA Pembrolizumab.
15. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
16. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915–28.

17. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related quality-of-life results from KEYNOTE-048. *Oral Oncol.* 2022;128(March).
18. Burtneß B, Rischin D, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro Jr G, et al. Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-048: Subgroup Analysis by Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score. *J Clin Oncol.* 2022;
19. Catalunya I d'Estadística de. Estimacions de població. Sexe i edat any a any. Catalunya [Internet]. [cited 2022 May 13]. Available from: <https://www.idescat.cat/pub/?id=ep&n=9123>
20. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2021. 2021.
21. 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.
22. Singh P, Bennett B, Bailey T, Taylor-Stokes G, Rajkovic I, Contente M, et al. Real-world study of the impact of recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) on quality of life and productivity in Europe. *BMC Cancer* [Internet]. 2021;21(1):854. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08557-2>
23. NCCN 2022. Head-and-Neck Guidelines .pdf.
24. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. 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* [Internet]. 2020;31(11):1462–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>
25. NICE. Recommendations | Pembrolizumab for untreated metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta661/chapter/1-Recommendations>
26. SMC. pembrolizumab (Keytruda®). 2020 [cited 2022 Apr 20]; Available from: www.scottishmedicines.org.uk
27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Recommendation for Pembrolizumab (Keytruda) for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma pERC Meeting. 2020;
28. Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA (pembrolizumab) - Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC) [Internet]. [cited 2022 Apr 20]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190303/fr/keytruda-pembrolizumab-carcinome-epidermoide-de-la-tete-et-du-cou-cetec