



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de avelumab (Bavencio®) en carcinoma de células de Merkel

IPT, 49/2018. V1

Fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018<sup>†</sup>

El carcinoma de células de Merkel es un tumor neuroendocrino muy infrecuente de la piel (1). La incidencia de esta enfermedad es variable según la localización geográfica. En Europa se estima una incidencia de 0,13 casos por 100.000 habitantes para el periodo entre 1995 y 2002 (2). Datos de 2011 en EEUU arrojan una incidencia de 0,79 por 100.000 habitantes observándose además un aumento de la incidencia (3), siendo todavía mayor en Australia con 1,6 casos por 100.000 (donde está más relacionada con la exposición a UV).

La mortalidad de esta enfermedad es muy elevada situándose entre el 33 y el 46% de los diagnósticos (3,4). Esto puede ser debido a que los estadios avanzados son frecuentes, hasta un 37% de los pacientes presentan enfermedad ganglionar y de un 6 a 12% enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico (1). La supervivencia a los 5 años es de aproximadamente un 64% cuando no hay enfermedad ganglionar, de un 39% cuando hay enfermedad ganglionar regional y apenas alcanza un 18% en enfermedad metastásica.

Etiológicamente esta enfermedad se ha asociado a la exposición a radiación ultravioleta del sol, infección por el virus del poliovirus de Merkel (MCPyV) y a la inmunosupresión (5). En la población europea hasta el 80% de los tumores de Merkel demuestran integración clonal del MCPyV (6). Factores de riesgo asociados con el desarrollo de esta enfermedad son la edad avanzada, el trasplante de órganos, la infección por VIH, la medicación inmunosupresora y las neoplasias previas (1).

Esta enfermedad generalmente se presenta en edades avanzadas, mediana de edad al diagnóstico de 75 años, y es más frecuente en la raza blanca y en varones (1).

El tratamiento depende del estadio de la enfermedad y hay diversas guías con acuerdo acerca del manejo de la enfermedad locoregional (7,8). No ocurre lo mismo para los pacientes con tumores irrecesables o en estadios avanzados donde se considera que no existe opción terapéutica que se pueda considerar estándar.

El tumor de Merkel responde a la quimioterapia, considerándose que los fármacos más activos son el cisplatino o carboplatino, etoposido y topotecan (9,10). Esta quimioterapia cuando se utiliza en primera línea se asocia a una alta tasa de respuestas iniciales, próximas al 55%, pero de corta duración, no más de 3 meses, y con una expectativa de vida inferior a 10 meses. Además estos tratamientos se acompañan de una importante toxicidad (1,7,10). Cuando el paciente recibe una segunda línea de quimioterapia, las tasas de respuesta objetiva son mucho más bajas, próximas al 20%, aunque las medianas de duración de la respuesta no parecen diferir esencialmente de las obtenidas en primera línea (11).

## AVELUMAB (BAVENCIO®)

Avelumab está indicado como monoterapia en el tratamiento del carcinoma de células de Merkel metastásico en pacientes adultos.

Se presenta en viales de concentrado para infusión de 10 ml que contienen 200 mg de avelumab a una concentración de 20 mg/ml.

La posología recomendada es de 10 mg/kg de peso en infusión intravenosa de 60 minutos cada 2 semanas. El tratamiento se mantendrá hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En el caso de progresión radiológica no asociada a deterioro clínico significativo puede proseguirse el tratamiento.

Se premedicará a los enfermos con paracetamol y antihistamínicos al menos en las primeras 4 infusiones y si no apareciera reacción infusional la premedicación se continuará o no a criterio médico.

No se contempla la reducción de dosis por toxicidad y si apareciera esta, se variara la velocidad de infusión, o se aplazara o se suspenderá definitivamente la administración en función del tipo y grado de toxicidad presentada.

### Farmacología

Avelumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano dirigido al ligando inmunoregulador de la superficie celular PD-L1. Se une al ligando PD-L1, lo cual interfiere en su interacción con los receptores PD-1 y B7.1, y de esta forma se bloquea el efecto inmunosupresor asociado a la activación de los receptores y se restaura la respuesta de los linfocitos T.

### Eficacia

La eficacia de avelumab en carcinoma de células de Merkel metastásico está avalada por el ensayo clínico pivotal EMR100070-003 que tiene dos partes. La parte A en pacientes previamente tratados con quimioterapia y la parte B en pacientes sin tratar. La dosis de avelumab seleccionada para este estudio se basó en el estudio fase I EMR100070-001 que escalo las dosis de 1,3, 10 y 20 mg/kg demostrando que a la dosis de 10 mg/kg cada 15 días conseguía una ocupación del receptor superior a 90% durante todo el intervalo de dosificación (12).

#### Estudio EMR100070-003 Parte A

Se trata de un ensayo clínico fase II, multicéntrico de un solo brazo para recibir avelumab en pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de células de Merkel que habían sido tratados con al menos una línea de los siguientes regímenes de quimioterapia: ciclofosfamida, topotecan, adriamicina, epirubicina, vincristina, carboplatino, cisplatino o etoposido en combinación con platino para su enfermedad metastásica (13).

Se excluyeron pacientes que recibían corticoides u otros fármacos inmunosupresores, pacientes con metástasis cerebrales activas, pacientes con historia de VIH, infección por VHB o VHC aguda o crónica, pacientes trasplantados y pacientes con enfermedades autoinmunes que hubieran precisado tratamiento inmunosupresor.

El tratamiento consistió en la administración intravenosa en 60 min de 10 mg/kg de avelumab cada 2 semanas, hasta que el paciente presentaba deterioro clínico, toxicidad inaceptable, hubiese retirada del consentimiento por parte del paciente o se diesen cualquier otro criterio de finalización explicitado en el protocolo. La premedicación con paracetamol y antihistamínicos era obligada.

La progresión de la enfermedad se debía confirmar a las seis semanas sin interrumpir el tratamiento por medio de imagen (criterios RECIST 1.1). Se permitió, a criterio de investigador, continuar con el tratamiento más allá de la progresión, siempre que no hubiera deterioro clínico del paciente.

Los pacientes que alcanzaban respuesta completa podían una vez confirmada esta, mantener el tratamiento entre 6 y 12 meses a

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 30 de enero de 2018

criterio del investigador y más de 12 meses tras aprobación del promotor.

El objetivo primario del ensayo era la tasa de respuestas objetivas (TRO) determinadas por un comité independiente. Objetivos secundarios fueron la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global, la tasa de respuesta a 6 y 12 meses, la evaluación de los efectos adversos relacionada con el tratamiento así como el análisis de parámetros farmacocinéticos del medicamento en la población de estudio y la inmunogenicidad asociada a la exposición a avelumab. Entre las variables exploratorias se encontraba la de evaluar el nivel de expresión de la proteína PD-L1 en el tejido tumoral y la respuesta.

El estudio se realizó entre Julio de 2014 y Marzo de 2016 para incluir 88 pacientes entre los 35 centros oncológicos participantes. 12 de los 88 pacientes de la población por intención de tratar tuvieron alguna desviación mayor del protocolo.

Respecto a las características de los pacientes, la mediana de edad fue de 72,5 años (33-88), predominio de raza blanca 92% y sexo varón 73,9%. Un 33% de los pacientes fueron reclutados en Europa. El 53,4% de los pacientes presentaban enfermedad visceral y el 64,8% había recibido solo una línea de tratamiento previo para la enfermedad metastásica mientras que los restantes recibieron 2 o más. EL ECOG fue de 0 en el 55,7% y 1 para el resto. El 65,9% de los pacientes presentaban expresión de PD-L1  $\geq$  1%, con un 15,9% no evaluable; y el 52,3% tenían expresión de MCPyV, siendo un 12,5% no evaluables para la expresión viral.

En el momento del análisis de datos, el 29,5% de los pacientes continúan en tratamiento. De los 65 que han discontinuado, 5 permanecen en seguimiento y el resto ha fallecido.

Respecto a la variable primaria de eficacia, las respuestas tumorales fueron evaluadas por un comité independiente. Los resultados se presentan en la siguiente tabla (tabla 1).

**Tabla 1: Resultados de mejores respuestas tumorales confirmadas**

Tipo de mejor respuesta confirmada	N= 88
Respuesta Completa (RC)	8 (9%)
Respuesta Parcial (RP)	20 (23%)
Enfermedad Estable (EE)	9 (10%)
Progresión de la enfermedad	32 (36%)
Respuesta no evaluable	18 (20%)
Tasa de Respuesta Objetiva (TRO)	31,8% (21,9-43,1)

Los datos son: n (%) o % (IC95%)

La tasa de respuestas objetivas fue del 31,8% y ésta aumenta al 33% a los 12 meses de seguimiento, posiblemente como manifestación de las respuestas tardías que pueden ocurrir con la inmunoterapia. La respuesta completa pasa de 9,1 a 11,4% y la parcial de 22,7 a 21,6%.

Con respecto a los objetivos secundarios relevantes:

No se ha alcanzado la mediana de duración de respuesta ya que solo 5 de los 28 pacientes respondedores ha experimentado progresión en el momento del análisis. La duración mínima y máxima de la respuesta era de 2,8+ meses y 17,5+ meses, lo que situara el intervalo de confianza del 95% en su extremo inferior en los 8,5 meses (8,5 – NE). La proporción de pacientes que mantenían respuesta a los 3, 6 y 12 meses fue un 96%, 92% y 74% respectivamente. La tasa de respuestas duraderas (más de 6 meses) en la población por intención de tratar fue del 29,1% (19,5 – 38,8).

Respecto a la supervivencia libre de progresión, como se refleja en la tabla 2, fue de 2,7 meses por criterios RECIST 1.1 y de 4 meses por criterios inmunorelacionados. Un dato relevante es que la tasa de SLP se mantiene bastante estable a lo largo del tiempo por lo menos durante el primer año de seguimiento. Así del 42% de pacientes que están libres de progresión a los 3 meses, un 75% (3 de cada 4) continúan sin progresar a los 12 meses del seguimiento (30% de toda la población del estudio).

**Tabla 2. Resultados de supervivencia libre de progresión (SLP)**

	SLP	irSLP
Sujetos sin evento (censurados), n(%)	36 (40,9)	44 (50,0)
Sujetos con evento, n (%)	52 (59,1)	44 (50,0%)
-SLP, n (%)	44 (50%)	32 (36,4%)
-Muertos, n(%)	8 (9,1%)	12 (13,6%)
Tiempo de SLP (meses)	2,7 meses	4,0 meses
-IC95%	(1,4-6,9)	(2,3-NE)
Tasa de SLP, % (IC95%) a los		
-3 meses	42 (31- 53)	56 (44-66)
-6 meses	40 (29-50)	46 (35-57)
-12 meses	30 (19-41)	44 (33-55)

La mediana de supervivencia global fue de 11,3 meses (7,5 a 14) en el primer análisis y de 12,9 meses (7,5 a NE) a los 12 meses de seguimiento. Con una tasa de supervivencia del 87%, 69% y 48% a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente que se incrementan ligeramente en el último corte de datos con seguimiento de 12 meses a 87%, 70% y 52% en los mismos intervalos temporales.

Un análisis exploratorio muestra una tendencia hacia mejores tasas de respuesta en los pacientes con expresión de PD-L1, así la TRO fue del 34,5% en pacientes con expresión tumoral PD-L1  $\geq$  1% frente a un 18,8% en aquellos con baja o nula expresión tumoral del PD-L1 (PD-L1 < 1%). Al analizar los resultados atendiendo a la presencia de MCPyV, apenas se observa diferencias de respuesta, siendo ligeramente superior en pacientes con estatus negativo (TRO del 35%) frente a aquellos con estatus positivo (TRO del 26%).

#### Estudio EMR100070-003 Parte B

La parte B es un ensayo en curso que se realizó en pacientes que no habían recibido tratamiento para el CCM metastásico, siendo por ello avelumab una primera línea para el cáncer metastásico.

Se muestran resultados de un análisis interino realizado con 39 pacientes que han recibido al menos una dosis de avelumab (14).

La mediana de edad de los pacientes es de 75 años (47-88), varones 77%, y de raza blanca 85%. El estado general ECOG es 0 en el 79% de los pacientes y 1 en el 21% restante. 29 pacientes tienen un seguimiento de al menos 13 semanas en el momento del análisis (diciembre de 2016).

Se muestran resultados de un análisis intermedio realizado con 39 pacientes que han recibido al menos una dosis de avelumab.

Las tasas de respuesta observadas en primera línea son superiores a las observadas en segunda línea alcanzando un 62,1% en los 29 en pacientes evaluables (tabla 3).

Entre la población que tuvo respuesta objetiva y un seguimiento mayor de 6 meses, 5 continuaban manteniéndola y 1 había fallecido.

La supervivencia libre de progresión estimada es de 9,1 meses (1,9-NE) con un 38,5% de pacientes que han progresado o muerto.

#### Seguridad

Los datos de seguridad de avelumab provienen del ensayo fase II EMR100070-03 en pacientes con carcinoma de células de Merkel y de un estudio fase I (EMR100070-001) que incluyó 1452 pacientes

con diferentes tipos de tumores sólidos. La seguridad de estos dos estudios también ha sido analizada de forma agrupada.

**Tabla 3: Resultados de mejores respuestas tumorales confirmadas**

	≥13 semanas de seguimiento n=29 (100%)	≥6 meses de seguimiento n=14 (100%)
Respuesta Completa (RC)	4 (13,8%)	4 (28,6)
Respuesta Parcial (RP)	14 (48,3%)	6 (42,9%)
Enfermedad Estable (EE)	3 (10,3%)	1 (7,1%)
Progresión de la enfermedad	7 (24,1%)	2 (14,3%)
Respuesta no evaluable	1 (3,4%)	1 (7,1%)
Tasa de Respuesta Objetiva (TRO)	18 (62,1%)	10 (71,4%)

Los datos son: n (%)

La mediana de administraciones de avelumab en los pacientes con carcinoma de células de Merkel fue de 11.1 administraciones  $\pm$  7,5 y de 7,4 administraciones  $\pm$  7,5 en los demás tumores sólidos. La intensidad relativa de dosis fue de 95,3% y 97,1% respectivamente. Ningún paciente del estudio 003 precisó reducción de dosis, que si fue necesaria en el 3,2% de los pacientes con tumores sólidos. Un 44,3% de los pacientes con carcinoma de células de Merkel y un 20,7% de los de tumores sólidos precisaron al menos un retraso de dosis.

A pesar de la premedicación se produjeron reacciones infusionales en el 22% de los pacientes del estudio 003 y en el 24% de los pacientes del estudio 001, casi todas ocurrieron en la primera infusión y fueron de grado I y II con solo un 1% de reacciones infusionales grado III que ocurrieron todas en los pacientes del estudio 001. No hubo ningún caso de reacciones infusionales de grado IV o fatales en los dos estudios.

El 97,7% de los pacientes del estudio 003 experimentaron al menos un efecto adverso, cifra similar a los observados en el estudio 001. Los efectos adversos tuvieron una distribución similar en ambos estudios. Los efectos adversos comunicados en más del 15% de los pacientes del estudio 003 y en orden de frecuencia decreciente fueron fatiga, diarrea, anorexia, edema periférico, estreñimiento, tos y artralgia. La mayor parte (71%) de los efectos adversos se consideraron relacionados con la medicación y hubo una elevada proporción de efectos grado  $\geq$  3 o severos, 61% y 41% en el estudio 003 y 50% y 40% en el estudio 001. A pesar de ello el tratamiento se consideró bien tolerado ya que solo un 2,3% de los enfermos del estudio 003 y un 13% de los del estudio 001 precisaron cese definitivo del tratamiento.

El efecto adverso grave más frecuentemente documentado fue la progresión de la enfermedad (4,5% en estudio 003 y 8% en estudio 001) y los documentados en más de un paciente fueron fracaso renal agudo, anemia, dolor abdominal, astenia, celulitis y deterioro del estado general. Se consideraron relacionados con el tratamiento el 6% de estos efectos en el estudio 003.

En el análisis agrupado de ambos estudios, los efectos adversos de grado 3 fueron anemia (5,8%), hipertensión (4,3%), hiponatremia (3,7%) y disnea (3,5%). Los de grado 4 fueron sepsis (1,3%), elevación de lipasa (0,6%) e insuficiencia respiratoria (0,6%).

Los efectos adversos inmunorrelacionados ocurrieron con una frecuencia dentro de lo esperada para una inmunoterapia. La incidencia global fue del 16% en el estudio 003 y un 11% en el estudio 001. Solo fueron de grado 3 o superior en el 1% y 1,6% respectivamente. Los más frecuentes fueron endocrinopatía (5,7%), rash cutáneo (5,7%), colitis (2,3%) y hepatitis (1,1%) en el estudio 003 y endocrinopatía (4,8%), rash cutáneo (4,3%), colitis (0,9%),

hepatitis (0,9%) y neumonitis (0,8%) en el estudio 001. Un 7% de los pacientes del estudio 003 precisaron esteroides para el control de la toxicidad inmunorrelacionada y un 4,5% los precisaron a dosis elevadas. En el estudio 001 estas cifras fueron 6% y 3,4%.

No hay datos de seguridad en pacientes con metástasis cerebrales, enfermedades autoinmunes activas, trasplantados, inmunodeprimidos o con infección por virus de hepatitis B o C, ya que fueron excluidos de los estudios. Por lo tanto, el tratamiento en estas poblaciones debe hacerse de forma individual valorando cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales. No se recomienda el uso de avelumab durante la gestación salvo que la condición clínica de la mujer lo precise. Por otra parte es un fármaco que potencialmente puede ser excretado en la leche materna y está contraindicado durante la lactancia.

## DISCUSIÓN

A pesar de ser un estudio fase II, los datos de EMR100070-003 muestran la actividad de avelumab en los pacientes con carcinoma de Merkel. Sin embargo, la ausencia de grupo control en el estudio, dificulta poner los resultados en el contexto del tratamiento estándar en estos pacientes, así como conocer el beneficio atribuible estrictamente al fármaco. Se decidió no realizar un estudio randomizado en primera línea frente a quimioterapia, dada la baja incidencia de la enfermedad, la ausencia de tratamiento estándar en primera línea ya que pembrolizumab había demostrado eficacia en esta enfermedad huérfana en pacientes no tratados.

Para facilitar la interpretación de los resultados en el contexto de la enfermedad y su tratamiento actual, se realizó un estudio observacional retrospectivo para conocer la eficacia de la quimioterapia en primera y segunda línea o posteriores en el carcinoma de células de Merkel tanto en Estados Unidos como en Europa (11,15). Incluye un bajo número de pacientes tratados y los datos aportados son descriptivos, por lo que se deben considerar solo como orientativos de cuál es la respuesta de los pacientes con carcinoma de células de Merkel a la quimioterapia.

Las tasas de respuesta obtenidas en este estudio retrospectivo para segunda línea tanto en EEUU (parte A) como Europa (Parte B) se recogen en la tabla 4.

**Tabla 4: Tasas de mejores respuestas tumorales observadas en el estudio observacional (quimioterapia en segunda línea)**

Response	Part A		Part B	
	All Qualified (N=20) n (%)	Immunocompetent (N = 14) n (%)	All Qualified (N=34) n (%)	Immunocompetent (N = 29) n (%)
<b>Best Overall Response</b>				
Complete response	0	0	0	0
Partial response	4 (20,0)	4 (28,6)	3 (8,8)	3 (10,3)
Stable disease	2 (10,0)	2 (14,3)	3 (8,8)	3 (10,3)
Progressive disease	8 (40,0)	5 (35,7)	28 (82,4)	23 (79,3)
Not evaluable	6 (30,0)	3 (21,4)	0	0
<b>Objective Response Rate (95% CI)</b>	20,0 (5,7-43,7)	28,6 (8,4-58,1)	8,8 (1,9-23,7)	10,3 (2,2-27,4)

Con respecto a otros parámetros de eficacia (tabla 5), la supervivencia libre de progresión es similar, sin embargo la ventaja de avelumab viene dada por la duración de las respuestas que parecen mucho más prolongadas que las obtenidas con la quimioterapia. De hecho la tasa de respuesta duradera (más de 6 meses) con quimioterapia en el estudio observacional es del 0% tanto en EEUU como en Europa y del 29,1% para avelumab en el estudio pivotal.

**Tabla 5: Otros parámetros de eficacia del estudio observacional. (quimioterapia en segunda línea)**

Response	PartA		PartB	
	AllQualified (N=20)	Immunocompetent (N=14)	AllQualified (N=34)	Immunocompetent (N=29)
No. With CR or PR	4	4	3	3
DRR (95%CI)	0,0 (0,0-16,8)	0,0 (0,0-23,2)	0,0 (0,0-10,3)	0,0 (0,0-11,9)
DOR median (95%CI)	1,7 months (0,5-3,0)	1,7 months (0,5-3,0)	1,9 months (1,3-2,1)	1,9 months (1,3-2,1)
TTD median (95%CI)	1,5 months (0,3-2,5)	1,8 months (0,3-3,3)	2,7 months (2,5-2,9)	2,8 months (2,5-4,3)
PFS median (95%CI)	2,1 months (1,0-3,2)	2,2 months (1,2-3,5)	3,0 months (2,6-3,1)	3,0 months (2,5-3,2)
PFS rate (95%CI)				
6months	0	0	2,9(0,2-13,0)	3,4(0,3-14,9)
12months	0	0	0	0
OS median (95%CI)	4,4 months (2,2-6,2)	4,3 months (2,1-6,2)	5,3 months (4,3-5,8)	5,3 months (4,3-6,0)
OS median (95%CI)				
6months	30,2(11,6-51,4)	26,8(7,3-51,5)	26,4(13,1-41,8)	27,5(13,0-44,2)
12months	0	0	0	0

En la tabla 6 se muestran los resultados de la quimioterapia en primera línea.

**Tabla 6: tabla con tasas de mejores respuestas estudio observacional (quimioterapia en primera línea)**

Response	All Qualified (N = 67) n (%)	Immunocompetent (N = 51) n (%)
<b>Best Overall Response</b>		
Complete response	10 (14,9)	7 (13,7)
Partial response	11 (16,4)	8 (15,7)
Stable disease	1 (1,5)	1 (2,0)
Progressive disease	31 (46,3)	21 (41,2)
Not evaluable	14 (20,9)	14 (27,5)
<b>Objective Response Rate (95% CI)</b>	<b>31,3 (20,6 - 43,8)</b>	<b>29,4 (17,5 - 43,8)</b>

Respecto a las demás variables de eficacia (tabla 7), solo podemos comparar los datos de supervivencia libre de progresión ya que son los únicos disponibles en estos momentos, donde no puede asegurarse que la quimioterapia alcance los resultados obtenidos por avelumab.

**Tabla 7: otros parámetros de eficacia del estudio observacional. (quimioterapia en primera línea)**

Response	All Qualified (N = 67)	Immunocompetent (N = 51)
No. With CR or PR	21	15
DRR (95% CI)	14,9 (7,4 - 25,7)	15,7 (7,0 - 28,6)
DOR median (95% CI)	5,7 months (2,6 - 8,7)0	6,7 months (1,2 - 10,5)
TTD median (95% CI)	2,5 months (2,2 - 3,2)	2,4 months (2,2 - 2,9)
PFS median (95% CI)	4,6 months (3,0 - 7,0)	4,6 months (2,8 - 7,7)
PFS rate (95% CI)		
6 months	44,8 (32,7-56,2)	47,1 (33,0-59,9)
12 months	21,8 (12,7-32,4)	24,8 (13,8-37,4)
18 months	16,3 (8,4-26,5)	17,3 (8,1-29,5)
24 months	10,2 (4,0-19,7)	8,7 (2,4-20,0)
OS median (95% CI)	10,2 months (7,4 - 15,2)	10,5 months (7,2 - 10,2)
OS rate (95% CI)		
6 months	70,1 (57,5-79,5)	66,7 (52,0-77,8)
12 months	44,0 (31,5-55,8)	45,3 (31,0-58,6)
18 months	28,7 (17,7-40,7)	30,2 (17,5-44,0)
24 months	24,5 (14,1-36,4)	24,4 (12,7-38,3)

Una revisión sistemática previa muestra una evidencia también muy limitada para la quimioterapia en estas situaciones. Con estos datos, la comparación de avelumab con la quimioterapia presenta grandes problemas metodológicos: por una parte no es posible

asegurar que la quimioterapia alcance la eficacia mostrada por avelumab, especialmente en segunda línea; por otra parte, la propia eficacia de avelumab no queda suficientemente cuantificada, al no conocer la magnitud y posible relevancia de los beneficios en SLP y SG atribuibles estrictamente al fármaco.

A día de hoy no es posible sacar ninguna conclusión sobre el valor de los marcadores PDL1 y MCPyV como criterios de selección de pacientes para recibir avelumab. No podemos considerarlos parámetros válidos o útiles, ya que todos los pacientes responden en menor o mayor grado independientemente de la presencia y/o grado de expresión de dichos marcadores, no habiendo por lo tanto un punto de corte. Debiera seguir investigándose en el futuro para poder valorar su posible utilidad.

Respecto a otras inmunoterapias con efecto sobre el eje PD-1/PD-L1, un pequeño estudio fase II, multicéntrico, sin brazo control y realizado con 26 pacientes, estudió la eficacia de pembrolizumab como primera línea de tratamiento (16). Las tasas de respuesta fueron del 56% (35-76%) en los primeros 25 pacientes evaluables con al menos una medición de respuesta, de los 14 pacientes que responden, 4 lo hacen de forma completa y 10 de forma parcial. La duración de las respuestas en el momento de la última evaluación osciló entre los 2,2 y 9,7 meses. El análisis de Kaplan y Meyer prevé una supervivencia libre de progresión del 67% a seis meses. No se encontraron diferencias en respuesta en función de la expresión de ligando de PD-1. La tasa de respuesta en pacientes con expresión del virus MCPyV fue del 62% (10/16) y del 44% (4/9) en los negativos.

Respecto a nivolumab hay casos aislados comunicados en la literatura (17) y un pequeño grupo de 25 pacientes que fueron tratados en un estudio fase I (18). De estos 25 pacientes, el 60% eran de primera línea y un 67% de los pacientes eran positivos para el virus MCPyV. Se observó respuesta objetiva en el 68% de 22 pacientes evaluables y esta fue mantenida en el 87% de los casos. Se documentó respuesta en pacientes tanto en primera como en segunda línea y en pacientes con y sin expresión del virus. Las supervivencias globales y libre de progresión a 3 meses fue del 92% y 82% respectivamente.

Carecemos de datos de la eficacia de avelumab en pacientes con metástasis cerebrales activas, inmunocomprometidos, con enfermedades autoinmunes y en general todos los excluidos del ensayo clínico por lo que la utilización en estos grupos debería realizarse con extrema cautela. No hay datos en población pediátrica, si bien se ha impuesto a la compañía la obligación de reportar los datos pediátricos que se generen con avelumab.

En definitiva, hemos de asumir que nos encontramos con importantes limitaciones a la hora de realizar un análisis comparativo entre avelumab y la quimioterapia; los estudios presentan carencias en mayor o menor grado (fase II para el avelumab sin un brazo control y estudio observacional retrospectivo para la quimioterapia) y la comparación que se realiza es indirecta y no ajustada, pudiendo por ello haber sesgos importantes.

Por otra parte, la inmadurez de los datos en primera línea de tratamiento hace que la aprobación que se le ha otorgado a avelumab sea condicional y esté supeditada a la presentación definitiva de los datos de primera línea en enero de 2020.

De forma adicional, la quimioterapia probablemente resulte más tóxica, especialmente en los pacientes con CCM por ser población de edad avanzada, y por lo tanto más frágiles.

## CONCLUSIÓN

Avelumab ha demostrado actividad en el carcinoma de células de Merkel con una tasa de respuestas objetivas del 33% en segunda línea y del 62,1% en primera línea.

Avelumab no se ha comparado frente a un brazo control lo que nos impide tener la certeza sobre la magnitud y relevancia del beneficio.

En segunda línea se carece de comparador idóneo dada la ausencia de opciones terapéuticas estandarizadas, pero avelumab parece una opción terapéutica adecuada al conseguir una tasa de respuestas relevante, siendo además duraderas. De forma adicional, posee una seguridad adecuada.

En primera línea de tratamiento los resultados de eficacia aunque son preliminares, presentan altas tasas de respuestas, y una duración de respuesta que no parece alcanzarse con la quimioterapia, además de poseer un buen perfil de seguridad. Aún faltan datos maduros de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, por ello la aprobación en este contexto ha sido condicional.

Se carece de experiencia en pacientes con metástasis cerebrales activas, enfermedades autoinmunes activas, trasplantados, inmunodeprimidos o con infección por virus de hepatitis B o C por lo que su uso en estas situaciones debería individualizarse con un cuidadoso análisis del riesgo/beneficio.

Respecto a la seguridad, Avelumab es un fármaco bien tolerado, como muestra la baja tasa de interrupciones de tratamiento. La toxicidad no es diferente de la esperada para una inmunoterapia y claramente menor que la de la quimioterapia.

Por el momento, y con la incertidumbre de estos datos no comparativos y preliminares, avelumab podría ser una opción de tratamiento para estos pacientes con escasas opciones válidas de tratamiento, fundamentalmente en segunda línea.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Tras conocer las condiciones de precio y financiación, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento de este IPT.*

## REFERENCIAS

- Schadendorf D, Lebbe C, Zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer*. 2017;71:53-69.
- van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer*. 2013;49(11):2565-78.
- Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, Vohra NA, Wong JH, Zervos EE. Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States. *Am Surg*. 2015;81(8):802-6.
- Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(5):751-61.
- Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(2):153-8.
- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096-100.
- Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvey J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2396-403.
- Cassler NM, Merrill D, Bichakjian CK, Brownell I. Merkel Cell Carcinoma Therapeutic Update. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(7):36.
- Miller NJ, Bhatia S, Parvathaneni U, Iyer JG, Nghiem P. Emerging and mechanism-based therapies for recurrent or metastatic Merkel cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14(2):249-63.
- Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabdar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2016;5(9):2294-301.
- Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol*. 2017;13(19):1699-710.
- Heery CR, O'Sullivan-Coyne G, Madan RA, Cordes L, Rajan A, Rauckhorst M, et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):587-98.
- Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1374-85.
- D'Angelo SP, Russell J, Hassel JC, Lebbe C, Chmielowski B, Rabinowits G, et al. First-line (1L) avelumab treatment in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Preliminary data from an ongoing study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15\_suppl):9530-.
- Becker J, Lorenz E, Haas G, Helwig C, Oksen D, Mahnke L, et al. Evaluation of real world treatment outcomes in patients with metastatic merkel cell carcinoma (MCC) following second line chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl\_6):1154P-P.
- Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2542-52.
- Walocko FM, Scheier BY, Harms PW, Fecher LA, Lao CD. Metastatic Merkel cell carcinoma response to nivolumab. *J Immunother Cancer*. 2016;4:79.
- Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, Awada A, Boer JPD, Kudchadkar RR, et al. Abstract CT074: Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Research*. 2017;77(13 Supplement):CT074-CT.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

**Alfonso Berrocal.**

Servicio Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Oncología Médica y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.