



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-PEMBROLIZUMAB\_MELANOMA/V1/21012016

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en melanoma

Fecha de publicación: 21 de enero de 2016

El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel. La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España oscila entre 5,3 y 5,8 por cada 100.000 habitantes/año (1). Aproximadamente, la mitad de los casos afecta al grupo de edad comprendido entre los 35 y 65 años, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 44 años y una incidencia máxima a partir de los 65 años. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afecta a todas las edades (2).

El 95% de los casos son melanomas cutáneos, siendo de “novo” un 75% de ellos, mientras que el 25% restante lo hace sobre un nevus previamente presente. El pronóstico del melanoma depende en gran parte del estadio en que se encuentre. Aproximadamente el 85% de los melanomas diagnosticados son localizados, siendo solo un 5% los que se diagnostican en estadio metastásico de inicio. La tasa de supervivencia para los pacientes con enfermedad localizada y tumores de  $\leq 1$  mm de Breslow, es mayor del 90% (3-5).

El porcentaje de pacientes con estadio avanzado se sitúa en torno a un 15% de los pacientes diagnosticados de melanoma. El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La resección total de metástasis aisladas y restringidas a un único lugar anatómico puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica consiste en:

- Inmunoterapia [ipilimumab, interleukina-2 (IL-2), esta última no autorizada en nuestro país].
- Quimioterapia (dacarbazina, fotemustina, o medicamentos que, aunque carecen de la indicación en melanoma, son utilizados en mayor o menor medida en nuestro entorno, como temozolomida o carboplatino-paclitaxel).
- Terapia dirigida frente a BRAF (vemurafenib, dabrafenib, trametinib y cobimetinib).

### PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab como monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos (6).

Pembrolizumab se presenta en vial de 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Después de la reconstitución el concentrado contiene 25 mg/ml de solución para perfusión.

La dosis recomendada de pembrolizumab es de 2 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento.

No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

### Farmacología

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

### Eficacia

La eficacia de pembrolizumab en el tratamiento del melanoma avanzado se basa fundamentalmente en los ensayos clínicos pivotaes fase III KEYNOTE-006 y -002 (7).

#### Estudio KEYNOTE-006 (8)

Ensayo fase III, aleatorizado, controlado y abierto, en el que pacientes naïve al tratamiento con ipilimumab fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 ó 3 semanas o ipilimumab (3 mg/kg cada 3 semanas). Los pacientes con mutación BRAF V600E podían o no haber recibido tratamiento previo con inhibidores de BRAF (el 46% de los pacientes incluidos con mutación BRAF habían recibido tratamiento con un inhibidor BRAF).

Los pacientes fueron estratificados según la línea de tratamiento (primera vs segunda), la expresión de PD-L1 (positivos en alto grado vs positivos en bajo grado) y estado funcional ECOG (0 vs 1).

Se incluyeron pacientes adultos con melanoma en estadio III irreseccable o metastásico sin posibilidad de tratamiento local, con estado funcional según ECOG de 0 y 1. Se requirió conocer el estado mutacional BRAF V600. No fue necesario tratamiento previo con un inhibidor BRAF para pacientes con niveles normales de lactato deshidrogenasa y sin síntomas clínicamente significativos relacionados con el tumor o evidencia de progresión rápida de la enfermedad.

Se excluyeron pacientes que habían recibido tratamiento previo con inhibidores CTLA-4, PD-1 o PD-L1 y aquellos con melanoma ocular, metástasis cerebrales activas o historia de enfermedad autoinmune grave.

El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta tolerabilidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables pero con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad.

Las co-variables principales de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) según criterios RECIST 1.1. Entre las variables secundarias se encontraban la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta.

Se incluyeron un total de 834 pacientes, 279 fueron asignados al grupo pembrolizumab cada 2 semanas, 277 a pembrolizumab cada 3 semanas, y 278 a ipilimumab.

El 65% de los pacientes tenían estadio M1c, el 9% tenía antecedentes de metástasis cerebral, el 66% no había recibido tratamiento sistémico previo y el 69% tenía estado funcional de ECOG de 0.

Para ambas variables principales, SLP (en el análisis intermedio primario) y SG (en el análisis intermedio secundario), pembrolizumab mostró superioridad estadísticamente significativa

frente a ipilimumab. Los principales resultados de eficacia se muestran en la tabla 1.

Este efecto fue consistente tanto para SLP como para SG en la mayoría de los subgrupos de pacientes, incluyendo el de la mutación BRAF. La única excepción sería para la SG en pacientes con PD-L1 negativa, en los que la magnitud del efecto fue numéricamente inferior (HR 0,95; IC95%: 0,56-1,62), aunque se trata de una muestra pequeña de pacientes y los intervalos de confianza son amplios.

**Tabla 1: Principales resultados de eficacia del estudio KEYNOTE-006**

Criterio de valoración	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas n=279	Ipilimumab n=278
<b>SG</b>			
Número (%) de pacientes con evento	92 (33%)	85 (30%)	112 (40%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0,69 (0,52, 0,90)	0,63 (0,47, 0,83)	---
Valor de p <sup>‡</sup>	0,00358	0,00052	---
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzada (ND, ND)	No alcanzada (ND, ND)	No alcanzada (13, ND)
<b>SLP</b>			
Número (%) de pacientes con evento	157 (57%)	157 (56%)	188 (68%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio) <sup>†</sup> (IC del 95%)	0,58 (0,47, 0,72)	0,58 (0,46, 0,72)	---
Valor de p <sup>‡</sup>	< 0,00001	< 0,00001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	4,1 (2,9, 6,9)	5,5 (3,4, 6,9)	2,8 (2,8, 2,9)
<b>Mejor respuesta global</b>			
% de TRG (IC del 95%)	33% (27, 39)	34% (28, 40)	12% (8, 16)
% de respuesta completa	6%	5%	1%
% de respuesta parcial	27%	29%	10%

\* De acuerdo a los datos de un informe de resultados temprano.

<sup>†</sup> Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab en comparación con ipilimumab) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

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

ND = no disponible.

### Estudio KEYNOTE-002 (9)

Ensayo aleatorizado, controlado, en el que pacientes previamente tratados con ipilimumab (y con un inhibidor de BRAF o MEK si eran pacientes BRAF V600 positivos) fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab 2 ó 10 mg/kg cada 3 semanas o quimioterapia (paclitaxel/carboplatino, paclitaxel, dacarbazina o temozolomida oral).

La aleatorización se estratificó por estado mutacional BRAF, niveles de LDH (normal vs. elevados) y estado funcional ECOG (0 vs. 1).

Los pacientes en tratamiento con quimioterapia con progresión o tras 12 semanas de tratamiento, pudieron recibir alguno de los dos regímenes de tratamiento con pembrolizumab.

Se incluyeron pacientes adultos con melanoma irreseccable estadio III ó IV no susceptible a terapia local, progresión de la enfermedad en las 24 semanas siguientes a la última dosis de ipilimumab (mínimo dos dosis, 3 mg/kg cada tres semanas), previo tratamiento con inhibidores BRAF o MEK (si presentan mutación BRAF positiva), resolución o mejoría de los eventos adversos a grado 0-1 tras ipilimumab con prednisona a dosis 10 mg/día o al menos dos semanas antes de la primera dosis del fármaco en estudio, ECOG 0-1 y enfermedad medible en base a los criterios RECIST v1.1.

Entre otros, se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas o meningitis carcinomatosa, en

tratamiento previo con terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1, con enfermedad autoinmune o que recibían inmunosupresores y pacientes con antecedentes de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario grado IV con el tratamiento de ipilimumab.

Las co-variables primarias incluyeron SLP, medida según criterios RECIST 1.1 y SG. Entre las variables secundarias se encontraban la TRO y la duración de la respuesta.

Se incluyeron un total de 540 pacientes, 180 fueron asignados al grupo pembrolizumab 2 mg/kg, 181 a pembrolizumab 10 mg/kg y 179 a quimioterapia.

El 82% de los pacientes tenían estadio M1c, el 73% habían recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos para melanoma avanzado (un 32% recibieron tres o más), el 45% tenían estado funcional de ECOG de 1, el 40% tenían LDH elevada y el 23% era BRAF positivo. De los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia, el 48% había recibido tratamiento con pembrolizumab en el momento del análisis (se permitió el cruce a partir de la semana 12 a los pacientes que habían progresado).

Para la variable principal SLP (en el análisis interino secundario), ambos regímenes de pembrolizumab muestran superioridad estadísticamente significativa frente a la quimioterapia.

Los datos de SG no estaban maduros en el momento del análisis de la SLP. En el análisis preliminar de SG no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (este análisis no se ajustó por posibles factores de confusión debidos al cruce de pacientes).

Las diferencias mostradas en SLP se mantienen independientemente del estado mutacional de BRAF y el estatus PDL1, al igual que los hallazgos de SG.

Los principales resultados de eficacia se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2: Principales resultados de eficacia del estudio KEYNOTE-002**

Criterio de valoración	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg cada 3 semanas n=181	Quimioterapia n=179
<b>SLP</b>			
Número (%) de pacientes con evento	129 (72%)	126 (70%)	155 (87%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,57 (0,45, 0,73)	0,50 (0,39, 0,64)	---
Valor de p <sup>‡</sup>	< 0,0001	< 0,0001	---
Mediana en meses (IC del 95%)	2,9 (2,8, 3,8)	2,9 (2,8, 4,7)	2,7 (2,5, 2,8)
<b>SG</b>			
Número (%) de pacientes con evento	73 (41%)	69 (38%)	78 (44%)
Cociente de riesgo (Hazard Ratio)* (IC del 95%)	0,88 (0,64, 1,22)	0,78 (0,56, 1,08)	---
Valor de p <sup>‡</sup>	0,2294	0,0664	---
<b>Mejor respuesta global</b>			
% de TRG (IC del 95%)	21% (15, 28)	25% (19, 32)	4% (2, 9)
% de respuesta completa	2%	3%	0%
% de respuesta parcial	19%	23%	4%
<b>Duración de la respuesta</b>			
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,4+, 11,5+)	No alcanzada (1,2+, 11,1+)	8,5 (1,6+, 9,5)
% que continúan	87%	80%	63%

\* Cociente de riesgo (Hazard Ratio) (pembrolizumab en comparación con quimioterapia) de acuerdo al modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

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

### Seguridad

El perfil de seguridad se basa en 1012 pacientes tratados con las dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, sin que se hayan encontrado diferencias importantes entre los regímenes de tratamiento de 2 mg/kg y 10 mg/kg cada 3 semanas (7).

Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Se han descrito reacciones adversas debido a la acción reguladora de pembrolizumab sobre el sistema inmunitario, siendo la mayoría de estas reacciones de grado 1 ó 2. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado (corticoides u otros inmunosupresores sistémicos) o de suspender temporal o definitivamente el tratamiento con pembrolizumab.

En los datos agrupados de un estudio fase I (KEYNOTE-001) y del estudio KEYNOTE-002, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) con pembrolizumab fueron diarrea (15%), náuseas (12%), prurito (25%), erupción (25%), artralgia (13%) y fatiga (33%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de intensidad de Grado 1 ó 2. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión.

Las reacciones adversas graves estuvieron principalmente relacionadas con alteraciones gastrointestinales (2,7%), respiratorias, torácicas y mediastínicas (1,6%) y generales y relacionadas con el lugar de administración (1,6%).

Se han descrito una serie de reacciones adversas clínicamente importantes que están potencialmente asociados al uso de pembrolizumab y su regulación del sistema inmunitario. Entre ellos cabe destacar las endocrinopatías, colitis, hepatitis, neumonitis, y nefritis.

En relación a las endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario, se produjo hipofisitis en un 1% de pacientes tratados con pembrolizumab, hipertiroidismo en un 2,4% de pacientes e hipotiroidismo en un 7,4% de pacientes. Dichas reacciones adversas condujeron a la suspensión definitiva de pembrolizumab en un 0,4% de pacientes, un 0,2% de pacientes y en ningún paciente respectivamente.

Pembrolizumab produjo colitis en un 1,6% de los pacientes. La colitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en un 0,6% de pacientes.

También se observaron casos de hepatitis en un 0,8% de pacientes. La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de pembrolizumab en un 0,2% de pacientes.

De manera similar, se observaron casos de nefritis y neumonitis en un 0,4% y un 2,6% de pacientes tratados con pembrolizumab respectivamente, que llevaron a la discontinuación definitiva de tratamiento en 0,1% y 0,8% de pacientes, también respectivamente.

## DISCUSIÓN

Los resultados de los estudios KEYNOTE-002 y KEYNOTE-006 han sido considerados lo suficientemente relevantes como para conceder una autorización de comercialización de pembrolizumab en el tratamiento del melanoma metastásico, independientemente de su línea de tratamiento. En el estudio 002, la administración de pembrolizumab, se tradujo en que en un 21-25% de los pacientes tratados se produjo una reducción del tamaño del tumor según criterios RECIST1.1, frente a un 4% para los tratados con quimioterapia. En el estudio 006, para la población tratada con pembrolizumab, este porcentaje fue de un 33-34% frente a un 12% con el tratamiento con ipilimumab. Esta actividad antitumoral podría estar incluso infra estimada si atendemos al mecanismo de acción de pembrolizumab y a los fenómenos de respuesta de tipo inmunológico que han sido descritos con la inmunoterapia.

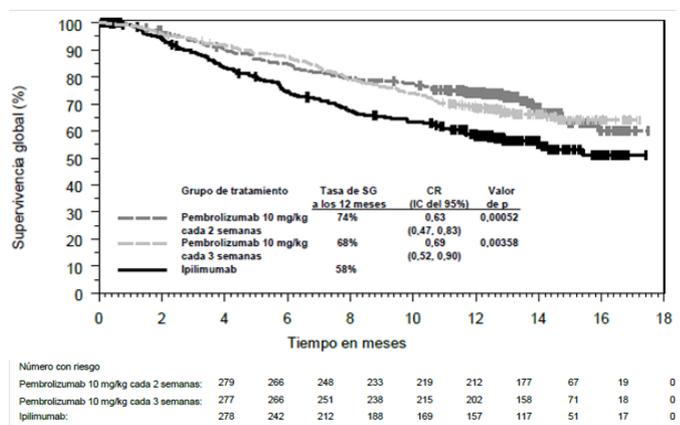
Este efecto se traduce en primer término en un retraso en la progresión del tumor y de manera más clara en un aumento de la

supervivencia en los pacientes tratados con pembrolizumab en primera línea.

En el estudio KEYNOTE-006 (estudio fase III de pembrolizumab comparado frente a ipilimumab en paciente ipilimumab naïve) se incluyeron 302 pacientes (36,2%) BRAF mutados, de los cuales 151 fueron tratados con inhibidores de BRAF/MEK.

Los resultados de KEYNOTE-006 muestran un beneficio para pembrolizumab en SG (HR 0,69 IC95% 0,52-0,90 resultados del segundo análisis intermedio con 66% de los eventos finales) SLP (HR 0,58 IC95% 0,47-0,72) y TRG (33% vs 12%) frente a ipilimumab, consiguiendo una tasa de SG a los 12 meses de 68.4% para paciente tratados con pembrolizumab (figura 1).

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-006 (población con intención de tratar)**



En pacientes sin mutación BRAF (n=525; 63%) los resultados fueron similares a los del total de la población (SG HR 0,61; IC95% 0,46-0,82; TRG 34%).

Los datos de pembrolizumab provenientes del estudio KEYNOTE-006 en pacientes con mutación BRAF pero sin tratamiento previo, muestran un mejor resultado para pembrolizumab (n=108) que para ipilimumab (n=55) en TRO (40,7% vs 12,7%) y en SLP (HR 0,50 IC95% 0,32-0,77). En SG (HR 0,56 IC95% 0,22-1,46) no se observan diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con mutación BRAF, pero sin tratamiento dirigido fueron incluidos en el estudio KEYNOTE-006 en caso de que la LDH fuera < al LSN, estuvieran asintomáticos o mínimamente sintomáticos y sin signos de progresión rápida a criterio del investigador.

En los pacientes BRAF mutados previamente tratados con inhibidores BRAF, se observó que el tratamiento con pembrolizumab (n=87) ofrece mejores resultados en TRG (20,7% vs 5,8%). Los resultados en SLP (HR 0,73 IC95% 0,48-1,11) y SG (HR 0,67 IC95% 0,36-1,24) no alcanzaron significación estadística.

El resto de alternativas disponibles en pacientes sin tratamiento previo, independientemente de la mutación BRAF, incluyen la quimioterapia de combinación carboplatino/paclitaxel (10), que ha mostrado resultados inferiores a pembrolizumab, con unas medianas de supervivencia en torno a los 11 meses, tasas de respuesta del 18%, medianas de SLP de unos 4 meses y una SG del 10-12% a los 4 años, y el tratamiento con nivolumab, el cual está autorizado en el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

Pese a que el estudio KEYNOTE-006 fue llevado a cabo con una posología distinta a la finalmente autorizada (10 mg/kg cada 2 o 3 semanas vs 2 mg/kg cada 3 semanas respectivamente) los resultados alcanzados parecen extrapolables a la dosis de 2 mg/kg. Los análisis de todos los estudios llevados a cabo por pembrolizumab y datos de exposición-respuesta corroboran la extrapolación de los resultados de la dosis de 10mg/kg a 2mg/kg. Por otro lado, no parecen existir diferencias entre los dos esquemas posológicos utilizados en este estudio (KEYNOTE-006) luego a efectos de utilizar los datos de eficacia de pembrolizumab en primera línea de tratamiento, es lógico tomar los datos combinados de los dos esquemas de administración ensayados (cada 2 ó 3 semanas).

En relación a la comparación de los estudios KEYNOTE-006 y CheckMate 066 (11), que incluyó a pacientes naïve que fueron aleatorizados a recibir nivolumab o dacarbazina (DTIC), llama poderosamente la atención que el estudio CheckMate 066 no incluye ipilimumab como comparador en lugar de DTIC, dado que el estudio se inició en enero de 2013, fecha en la que ipilimumab ya disponía de datos que mostraban su eficacia en el tratamiento del melanoma metastásico. Mediante comparaciones indirectas no ajustadas de los dos estudios pivotaes (ipilimumab CA184024 (12)) los cuales incluyeron DTIC como comparador, podemos apreciar como la actividad antitumoral de nivolumab es claramente superior a la del ipilimumab + DTIC (40% vs 15,2%) lo que repercute en una mayor SLP (HR 0,43 vs 0,76; medianas 5,1 vs 2,76 meses) variable que recoge aquellos pacientes con estabilizaciones de la enfermedad y que a la larga repercutiría en una mayor supervivencia. Además, recientemente se han publicado los primeros resultados del estudio de Larkin et al. (13) en donde pacientes sin tratamiento previo fueron aleatorizados a recibir la combinación de nivolumab e ipilimumab frente a la monoterapia con nivolumab o ipilimumab. Nivolumab obtiene mayores tasas de respuesta que ipilimumab (43,7% vs 19%) con mayor porcentaje de respuestas completas (8,9% vs 2,2%) y de respuestas parciales (34,8% vs 16,8%) lo que se traduce en una mayor SLP para la monoterapia con nivolumab respecto a la monoterapia con ipilimumab (mediana de SLP 6,9 meses vs 2,9 meses; HR 0,57 IC95% 0,43-0,76). Los datos de SG todavía no son públicos, estando la combinación de ipilimumab y nivolumab en proceso de evaluación por las agencias reguladoras.

Otra característica del estudio KEYNOTE-006 a tener en cuenta a la hora de la comparación indirecta con nivolumab, es la población reclutada y tratada con pembrolizumab. Un 45% tenía más de 65 años, un 80% era PD-L1 positivo (según criterios del laboratorio titular) y un 34% de los pacientes recibió pembrolizumab como segunda línea de tratamiento. El 66% de los pacientes tenían estadio M1c, el 9% tenían antecedentes de metástasis cerebral, el 31% tenían estado funcional ECOG de 1, el 69% tenían estado funcional ECOG de 0 y el 32% tenían LDH elevada. Estas características basales demuestran la equiparabilidad entre las poblaciones del estudio KEYNOTE-006 y las del estudio CheckMate 066.

Analizando de manera indirecta los resultados de pembrolizumab y nivolumab en primera línea de tratamiento, obtenemos datos similares en la tasa de supervivencia a 12 meses (los datos de SG en términos de HR y medianas son poco maduros) con un 71% y 73% de los pacientes vivos para pembrolizumab y nivolumab respectivamente. Los datos en SLP también ofrecen resultados parecidos, con medianas de 4,8 y 5 meses para pembrolizumab y nivolumab respectivamente (el porcentaje de eventos fue del 60% y del 65% para los estudios de pembrolizumab y nivolumab respectivamente). En términos de TRO, un 33% y un 40% de los pacientes tratados con pembrolizumab y nivolumab respectivamente obtuvieron respuesta al tratamiento, si bien los tiempos de evaluación de la respuesta fueron diferentes en los dos estudios (9 y 12 semanas para nivolumab y pembrolizumab

respectivamente) y la población del estudio KEYNOTE-006 incluyó un 34% de pacientes con una línea previa de tratamiento, lo que en conjunto podría explicar las diferencias en términos de TRO.

El estudio de Larkin et al (13) en una población con unas características basales ligeramente más favorables para el grupo tratado con nivolumab (ECOG 1 24,4%; M1c 58%, metástasis cerebrales 2,5%, LDH >LSN 35,4%, BRAF mutado 31,6%, PDL-1 positivo 25,3%) obtiene unos valores muy similares en términos de SLP (HR 0,57 y 0,58 nivolumab y pembrolizumab respectivamente) pero mejores en medianas de SLP (6,9 meses vs 4,8 meses) y TRO (44% vs 33%). La aparentemente mejor actividad antitumoral asociada al tratamiento en monoterapia con nivolumab debe ser tomada con cautela, especialmente considerando las características basales de los pacientes y la TRO mayor de la esperada para la monoterapia con ipilimumab (19% frente al 12% de ipilimumab en el estudio KEYNOTE-006).

A la vista de todos estos resultados, y asumiendo los riesgos inherentes de las comparaciones indirectas no ajustadas, podría deducirse que pembrolizumab en pacientes sin tratamientos previo y con ausencia de mutaciones en BRAF podría ofrecer una actividad similar a nivolumab, sin diferencias en términos de retraso de la progresión de la enfermedad. Los resultados de supervivencia únicamente permiten establecer comparaciones a corto plazo (12 meses) no hallándose evidencias que puedan sugerir diferencias.

Por otro lado, en un análisis por subgrupos del estudio KEYNOTE-006, el HR de SLP en los pacientes sin mutación BRAF fue de 0,57 (IC95% de 0,45-0,73), similar al de los pacientes con mutación BRAF pero sin tratamiento previo con un inhibidor de BRAF (HR=0,50; IC 95% de 0,32-0,77) y mejores a los obtenidos en pacientes mutados y con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF (HR=0,73; IC 95% de 0,48 a 1,11).

Por otro lado el mecanismo de acción de pembrolizumab es independiente del estado mutacional de BRAF por lo que a priori no sería esperable que hubiese diferencias en la actividad de pembrolizumab en función de la presencia de la mutación. A la vista de la información disponible y a la espera de más datos de estudios aleatorizados que comparen la eficacia del tratamiento anti-BRAF frente a inmunoterapia (tanto para ipilimumab como para anticuerpos anti-PD1), parecería sensato alcanzar una recomendación similar a la que ya se incluyó en el IPT de ipilimumab: aquel paciente altamente sintomático en relación a la localización del tumor con mutación positiva BRAFV600 debería ser tratado (MEK)-iBRAF en primer lugar, debido sobre todo a la rápida respuesta ofrecida por estos inhibidores en un alto porcentaje de pacientes ( $\approx$ 50%-69%) en apenas mes y medio desde el inicio del tratamiento, si bien el inicio de acción podría ser incluso antes (14).

En relación el estudio KEYNOTE-002 (ensayo multicéntrico, controlado, para el tratamiento del melanoma avanzado en pacientes tratados previamente con ipilimumab y si eran positivos para la mutación de BRAF V600, con un inhibidor de BRAF o de MEK), la media de la TRO fue del 23% para el grupos de pembrolizumab (2 ó 10 mg/kg cada 3 semanas) y del 4% para el control (DTIC, temozolomida, carboplatino, paclitaxel o carboplatino + paclitaxel). Los dos grupos de tratamiento con pembrolizumab fueron superiores a la quimioterapia en términos de SLP [HR 0,57 IC95%(0,45; 0,73) y HR 0,50 IC95%(0,39; 0,64) dosis de 2 y 10 mg/kg respectivamente] y no hubo diferencias entre las dosis de pembrolizumab. Los datos de SG no estaban maduros en el momento del análisis de la SLP. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre pembrolizumab y la quimioterapia en el análisis preliminar de la SG, que no se ajustó en cuanto a los posibles efectos de confusión debidos al cambio de tratamiento. De los pacientes aleatorizados al grupo de

quimioterapia, el 48% cambiaron de tratamiento y, posteriormente, recibieron tratamiento con pembrolizumab.

Estos resultados han sido también alcanzados de manera similar en el estudio KEYNOTE-001 (7), el cual evaluó la eficacia en 276 pacientes de dos cohortes definidas, una que incluyó a pacientes tratados previamente con ipilimumab (y, si eran positivos para la mutación de BRAF V600, con un inhibidor de BRAF o de MEK) y, la otra, que incluyó a pacientes naïve al tratamiento con ipilimumab.

Los resultados de los pacientes tratados previamente con ipilimumab (n=84) y naïve al tratamiento con ipilimumab (n=52), que recibieron 10 mg/kg de pembrolizumab cada 3 semanas, fueron similares a los observados en pacientes que recibieron 2 mg/kg de pembrolizumab cada 3 semanas (ver tabla 3).

**Tabla 3: Respuesta a pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico en el ensayo KEYNOTE-001**

Criterio de valoración	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes tratados previamente con ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas en pacientes naïve al tratamiento con ipilimumab n=51
<b>Mejor respuesta global* por ROIF</b>		
% de TRG (IC del 95%)	25% (16, 35)	33% (21, 48)
Respuesta completa	3%	10%
Respuesta parcial	21%	24%
% de tasa de control de la enfermedad‡	49%	49%
<b>Duración de la respuesta§</b>		
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (2,8+, 14,3+)	No alcanzada (1,6+, 13,8+)
% que continúan	86%¶	82%#
<b>SLP</b>		
Mediana en meses (IC del 95%)	4,9 (2,8, 8,3)	5,5 (2,8, 14,0)
Tasa de SLP a los 6 meses	43%	50%
<b>SG</b>		
Mediana en meses (IC del 95%)	No alcanzada (11, no disponible)	No alcanzada (14, no disponible)
Tasa de SG a los 12 meses	60%	72%

\* Incluye pacientes sin enfermedad medible en el estado basal mediante revisión radiológica independiente.

† ROI = Evaluación radiológica y oncológica integrada usando los criterios RECIST 1.1.

‡ Basado en la mejor respuesta de enfermedad estable o mejor.

§ Basado en los pacientes con una respuesta confirmada mediante revisión independiente, comenzando desde la fecha en la que se registró por primera vez la respuesta; n=22 para pacientes tratados previamente con ipilimumab; n=17 para pacientes naïve al tratamiento con ipilimumab.

¶ Los pacientes respondedores fueron seguidos durante un mínimo de 12 meses después del inicio del tratamiento.

# Los pacientes respondedores fueron seguidos durante un mínimo de 15 meses después del inicio del tratamiento.

En cuanto a las alternativas disponibles para esta población, pacientes ya tratados con ipilimumab e inhibidores BRAF, el estudio CheckMate037 (15) sigue en marcha por lo que no existen todavía resultados definitivos de la co-variable primaria SG. Los pacientes reclutados en este ensayo son sujetos previamente tratados con ipilimumab y en caso de presencia de la mutación BRAF, con inhibidores BRAF. Las tasas de respuesta en los pacientes tratados fueron del 25,4%, 4,4% y 15,8% (nivolumab, DTIC y carboplatino/paclitaxel respectivamente). En los análisis de subgrupos llevados a cabo en los pacientes tratados, no se encuentra ningún subgrupo, a excepción de los pacientes con BRAF mutado y aquellos con historia de metástasis cerebrales en los que se aprecie un efecto llamativamente distinto al de toda la población. Incluso en los pacientes sin beneficio previo con ipilimumab se observó respuesta (22,3% vs 10,1% nivolumab y quimioterapia respectivamente).

En cuanto a los resultados de SLP y aun siendo descriptivos, con un 58% y 43% de los eventos para nivolumab y quimioterapia respectivamente, parecen señalar un efecto positivo para los

pacientes tratados con nivolumab. El análisis definitivo de SLP permitirá un análisis de los subgrupos de interés.

Los resultados son por tanto muy similares a los obtenidos por pembrolizumab en una población muy parecida (43% > de 65 años, 82% M1c, 45% ECOG 1, 40% LDH elevada, 23% mutación BRAF).

En relación a la SG, la aparición del efecto de nivolumab se retrasa de modo que el beneficio del mismo frente a la quimioterapia puede tardar 2-3 meses, aspecto que debe ser tenido en cuenta a la hora de elegir el tratamiento más adecuado.

En relación al perfil de toxicidad de pembrolizumab las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario son las que han sido más frecuentemente relacionadas con el tratamiento. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se suelen resolver después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender temporal o definitivamente el tratamiento con pembrolizumab. Establecer diferencias significativas entre ambos tratamientos, nivolumab y pembrolizumab, en términos de tolerabilidad y toxicidad es a priori complejo, dado que ambos comparten mecanismo de acción y por tanto las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Entre las reacciones adversas descritas más frecuentemente para pembrolizumab ( $\geq 1/10$ ) encontramos diarrea, náuseas, erupción, prurito, artralgia y fatiga. Mientras que en caso de nivolumab diarrea, náuseas, erupción cutánea, prurito, fatiga, elevación de la AST, elevación de la ALT, elevación de la bilirrubina total, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, linfopenia, trombocitopenia y anemia fueron las más frecuentemente asociadas al tratamiento.

Un mayor conocimiento del valor predictivo del estatus PD1 en el melanoma, podría ser también útil para posicionar los antiPD-L1 en situaciones donde hay más incertidumbre frente a otras terapias autorizadas.

Como punto final es importante resaltar que no existen suficientes datos de la eficacia de la inmunoterapia con ipilimumab en pacientes que han sido tratados previamente con pembrolizumab o nivolumab, desconociéndose el efecto que un tratamiento previo basado en inmunoterapia (anti PD-1) pudiese tener sobre la eficacia de ipilimumab (anti CTLA-4).

## CONCLUSIÓN

Pembrolizumab en pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab y con ausencia de mutaciones en BRAF podría ofrecer una actividad similar a nivolumab. Los resultados de supervivencia únicamente permiten establecer comparaciones a corto plazo (12 meses) no hallándose evidencias que puedan sugerir diferencias entre ambos medicamentos. Ambos medicamentos se consideran superiores a la quimioterapia e ipilimumab.

No existen suficientes datos de la actividad de ipilimumab tras la terapia inmunológica con los anti PD-1, por lo que la elección del tratamiento se llevaría a cabo de manera individualizada entre la quimioterapia e ipilimumab.

Los pacientes con mutación positiva BRAFV600, altamente sintomáticos deberían ser tratado con terapia dirigida iBRAF (-MEK).

En pacientes con mutación positiva BRAFV600 y sin signos y/o síntomas de rápida progresión tumoral, la elección del tratamiento debería hacerse según características individuales de cada paciente entre los anti-PD1 e iBRAF (MEK). La disponibilidad de mayor información sobre la relevancia que puedan tener los biomarcadores conocidos actualmente u otros en estudio, podrían ser útiles a la hora de incluir a ipilimumab como un tratamiento a considerar entre las opciones disponibles en el mercado.

En pacientes previamente tratados con ipilimumab y con iBRAF (en aquellos con mutación positiva BRAFV600) tanto pembrolizumab como

nivolumab ofrecen una similar actividad antitumoral, superior en la mayoría de los casos a la quimioterapia, que se traduce en un retraso en la progresión del tumor. Pembrolizumab y nivolumab no han demostrado aún un aumento de la supervivencia frente a la quimioterapia en esta población. Los datos disponibles de supervivencia libre de progresión y supervivencia global muestran que la aparición del efecto de nivolumab se retrasa, de modo que el beneficio del mismo frente a la quimioterapia puede tardar 2-3 meses. Esto debe ser tenido en cuenta antes de iniciar el tratamiento en pacientes cuya enfermedad progresa rápidamente o en aquellos en los que la expectativa de vida sin tratamiento no sea claramente superior a los tres meses.

No hay datos suficientes sobre la actividad de pembrolizumab en pacientes con metástasis cerebrales activas.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La elección entre pembrolizumab y nivolumab se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Martínez Jáñez N. Melanoma. Disponible en <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma> (Acceso Julio 2015)
2. Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. *Melanoma Res.* 2012 Sep 16
3. Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Mateos A, Torrella A, Capocaccia R, Navarro C. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii21-29
4. L. Ríos et al. Registro nacional de melanoma cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):789-799
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, Acceso Julio 2015
6. Ficha Técnica de Keytruda. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf) (acceso Octubre 2015)
7. Informe público de evaluación de Keytruda en melanoma. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003820/WC500190992.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf) (acceso Octubre 2015)
8. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521-32.
9. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):908-18.
10. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without Sorafenib in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):373-9
11. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30
12. Informe publico de evaluación del Ipilimumab. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002213/WC500157027.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500157027.pdf). acceso Julio 2015
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23-34
14. McArthur GA, Puzanov I, Amaravadi R, Ribas A, Chapman P, Kim KB, et al. Marked, homogeneous, and early [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography responses to vemurafenib in BRAF-mutant advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2012 May 10;30(14):1628-34
15. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):375-84



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

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

#### **Alfonso Berrocal**

Servicio Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

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

### **Comunidad Autónoma de Andalucía**

### **Servei de Salut. Conselleria de Salut. Balears**

### **Subdirección General de Optimización e Integración Terapéutica. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública.**

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

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