



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-OLAPARIB/V1/21012016

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) en el cáncer de ovario

Fecha de publicación: 21 de enero de 2016

En 2012, el cáncer de ovario ocupaba el quinto puesto en tumores malignos que afectan a la mujer, siendo la causa más frecuente de muerte de las neoplasias malignas ginecológicas. Globalmente representa el 3% de los tumores en la mujer, sin embargo es el responsable del 6% de las muertes por cáncer (1). Aproximadamente el 80% de los cánceres de ovario debutan en estadios avanzados, con una tasa de supervivencia global a los 5 años del 44% en todas las etapas y del 27% para los estadios avanzados (2). Sólo el 5-10% de los cánceres de ovario son hereditarios (3).

Existen diferencias geográficas en la incidencia de cáncer de ovario, siendo más frecuente en países industrializados. En cuanto a la edad de presentación, es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, con máxima incidencia entre los 50 y 75 años. La etiología del cáncer de ovario continúa sin conocerse y aunque los factores de riesgo no están bien definidos, la mayoría de ellos se relacionan con la actividad fisiológica del ovario.

Según el tejido en el que se desarrolla el tumor, se diferencian los siguientes tipos de cáncer de ovario: epitelial (representa el 85-90% de los casos de tumores ováricos primarios (4)), cáncer de ovario de células germinales y cáncer de ovario de células estromales (representan menos del 10% de toda la malignidad ovárica (5)).

El cáncer de ovario de células epiteliales, se divide en 5 categorías teniendo en cuenta el tipo celular predominante: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y transicionales. Los diferentes subtipos muestran diferentes perfiles genéticos y moleculares. Estas diferencias podrían estar relacionadas con un diferente pronóstico de cada subtipo (6). El cistoadenocarcinoma seroso es el más frecuente, mayormente de alta malignidad y el más agresivo, seguido por los tumores tipo endometriode, mucinoso y de células claras. A su vez, según la diferenciación celular, se distinguen 3 grados, siendo el de grado 1 ó bajo el de mayor diferenciación celular y mejor pronóstico y el grado 3 ó alto, el más indiferenciado y con peor pronóstico.

Las mutaciones de los genes BRCA-1 y 2 incrementan el riesgo de padecer varios tipos de tumores entre ellos el cáncer de ovario, en hasta un 45% y 20% respectivamente. La mutación en estos genes es, sin embargo, un factor pronóstico positivo, mejorando la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, especialmente las mutaciones del gen BRCA-2 (9-11).

El tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado consiste en una cirugía citorréductora seguida de un tratamiento de quimioterapia con platino (cisplatino o carboplatino) y un taxano, habitualmente paclitaxel (10). Además en pacientes con estadio avanzado de la enfermedad (IIIb, IIIc o IV) existe la posibilidad de añadir bevacizumab.

A pesar de la alta sensibilidad del cáncer de ovario al tratamiento inicial con platino y taxano (después de la cirugía citorréductora), la mayoría de las mujeres diagnosticadas con enfermedad en estadio avanzado tendrá una recurrencia. Se observa una tasa de recaída del

50% a los 2 años y del 70% a los 4 años (11). De acuerdo al GCIG (Gynecological Cancer InterGroup) la enfermedad recurrente puede ser platino-refractaria, si la enfermedad progresa durante el tratamiento con quimioterapia basada en platino, platino resistente si la enfermedad progresa durante los 6 meses posteriores al tratamiento o platino-sensible, si la recurrencia se produce en un periodo mayor a 6 meses tras la última dosis de platino. Esta clasificación es pronóstica y determina las siguientes opciones de tratamiento.

### OLAPARIB (LYNPARZA®)

Olaparib está autorizado en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible a platino, en recaída, que están en respuesta (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino (12).

Olaparib se presenta como cápsulas duras de 50 mg para administración vía oral.

La dosis recomendada de olaparib para la indicación aprobada es 400 mg (ocho cápsulas de 50 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 800 mg.

Las pacientes deben iniciar el tratamiento con olaparib, no más tarde de transcurridas 8 semanas después de la finalización de la última dosis del régimen de quimioterapia con platino y continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

### Farmacología

Olaparib es un inhibidor potente por vía oral de las enzimas poli ADP-ribosa polimerasa humanas (PARP-1, PARP-2 y PARP-3). Las PARP son necesarias para la reparación eficiente de las roturas monocatenarias del ADN. Olaparib se une al sitio activo del PARP asociado al ADN, evita la disociación del PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando la reparación. En células normales, la reparación por recombinación homóloga (RRH), que requiere los genes funcionales BRCA 1 y 2, es eficaz a la hora de reparar estas roturas del ADN. Sin embargo, en las células cancerígenas sin genes BRCA1 o BRCA2 funcionales, las roturas de la cadena sencilla no pueden ser reparadas a través de RRH, haciéndolas vulnerables a la inhibición de PARP por olaparib.

### Eficacia

Los principales datos de eficacia y seguridad de olaparib en la indicación autorizada provienen del estudio pivotal, Estudio 19 (13, 14), ensayo fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que comparó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con olaparib administrado en monoterapia (400 mg dos veces al día transcurridas 8 semanas después de la finalización de la última dosis del régimen que contiene platino) frente a placebo, en pacientes con cáncer de ovario avanzado, estadio III b-IV de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), que tuvieron respuesta completa o parcial después de la quimioterapia basada en platino.

Los pacientes se estratificaron según el intervalo entre el fin del penúltimo régimen basado en platino y la progresión de la enfermedad (6-12 meses vs más de 12 meses), la respuesta objetiva al régimen más reciente (respuesta completa (RC) vs respuesta parcial (RP)) y el linaje (judío vs no judío), para ayudar a una distribución balanceada de las mutaciones BRCA 1/2.

Los principales criterios de inclusión del estudio fueron: diagnóstico histológico de cáncer de ovario seroso o con componente seroso, incluyendo cáncer primario peritoneal y cáncer de trompa de Falopio, expectativa de vida  $\geq 16$  semanas y un estado funcional según "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG)  $\leq 2$ . Las pacientes debían haber completado al menos 2 líneas de

tratamiento previo de terapia basada en platino. Las pacientes debían presentar una recaída platino-sensible en el penúltimo curso de quimioterapia con platino (ausencia de progresión en los primeros 6 meses tras la última dosis de platino del penúltimo curso de quimioterapia). En el último régimen de platino previo a la inclusión en el estudio debieron presentar respuesta (parcial o completa). Esta respuesta debía ser confirmada por criterios RECIST 1.0 y/o reducción en los niveles del marcador tumoral CA-125 (al menos una reducción del 50% en los niveles de CA-125 desde el último tratamiento previo, confirmándose 28 días después).

Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas y no controladas, pacientes con carcinoma de ovario de bajo grado (grado 1) o que hubieran recibido tratamiento previo con olaparib o cualquier otro tratamiento inhibidor de la PARP. Podían haber recibido antes bevacizumab, excepto en el tratamiento inmediatamente anterior a la aleatorización.

El tratamiento con olaparib se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes asignadas a placebo no recibieron olaparib tras la progresión tumoral.

Se aleatorizaron 265 pacientes, mediante un esquema 1:1 para recibir bien olaparib 400 mg dos veces al día (n= 136) o placebo (n=129) por vía oral, en ciclos de tratamiento de 28 días. El 42% de las pacientes en el grupo olaparib y un 49% de las pacientes tratadas con placebo habían tenido una RC al régimen de platino previo a la inclusión en el estudio.

Las características basales de las pacientes fueron similares en los 2 brazos del estudio (olaparib vs placebo). Un mayor porcentaje de pacientes tratadas con olaparib frente a las tratadas con placebo tenían ECOG 0 (81% vs. 74%), mientras que el 17% y 23% tenían ECOG 1, respectivamente.

El status BRCA se realizó de manera planificada retrospectivamente y se obtuvo en 131 (96%) pacientes del grupo olaparib versus 123 (95%) en el grupo placebo, de las que 74 (56%) versus 62 (50%) tenían una mutación germinal o tumoral BRCA.

La mediana de regímenes previos de quimioterapia fue de 3 en ambos grupos y la mediana de regímenes previos basados en platino fue de 2.

La variable principal del estudio 19 fue la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en la evaluación del investigador mediante criterios RECIST 1.0.

Entre las variables secundarias de eficacia se incluyó la supervivencia global (SG), la tasa objetiva de respuesta y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).

Se realizaron análisis exploratorios del tiempo hasta la suspensión de olaparib/placebo (TDT), el tiempo hasta la primera terapia siguiente o muerte (TFST) y el tiempo hasta la segunda terapia siguiente o muerte (TSST- una aproximación de SLP2).

El estudio mostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP evaluada por RECIST con la monoterapia de mantenimiento con olaparib en comparación con placebo en la población global. Olaparib redujo el riesgo de progresión en un 65% (HR 0,35; IC95% (0,25; 0,49)). La mediana de tiempo hasta la progresión en el tratamiento de mantenimiento fue de 4,8 meses con placebo frente a 8,4 meses con olaparib. Estos resultados fueron confirmados por la revisión del comité central independiente (HR 0,39; IC95% (0,28; 0,56)).

El análisis de subgrupos preplanificado de acuerdo al estado de la mutación BRCA, identificó a las pacientes con cáncer de ovario BRCA mutado (n=136; 51,3%) como el subgrupo que obtuvo el mayor beneficio clínico de la monoterapia de mantenimiento con olaparib. Olaparib, prolongó de forma estadísticamente significativa la SLP en comparación con el placebo, reduciendo el riesgo de progresión en un 82%, (HR 0,18; IC95% (0,10; 0,31)), con un

incremento en la mediana de la SLP de 6,9 meses respecto al placebo para las pacientes tratadas con olaparib (mediana de SLP de 11,2 meses vs 4,3 meses para olaparib y placebo, respectivamente). El aumento en la SLP evaluada por el investigador en este subgrupo de pacientes fue coherente con la revisión del comité central independiente (HR 0,22 ;IC 95% (0,1; 0,40)).

El beneficio en términos de SLP en pacientes con mutación BRCA fue mayor que el observado en la población general, lo que también se observó en el subgrupo de pacientes con BRCA no mutado (BRCAwt) (n=57+61) si bien la diferencia fue menos marcada (HR 0,54; IC95% (0,34; 0,85)).

Los resultados de SLP en los diferentes estratos de la aleatorización y subgrupos de interés, fueron coherentes con el resultado en la población general del estudio, siendo las pacientes con menos de 65 años y con respuesta completa al último régimen de platino, las que obtuvieron los mejores resultados.

Los datos sobre SG están basados en un análisis intermedio y no muestran diferencias estadísticamente significativas ni en la población global ni en el subgrupo de pacientes con BRCAm.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre olaparib y placebo en términos de mejoría sintomática ni calidad de vida.

Los principales resultados de eficacia tanto para la población total como para el subgrupo de pacientes BRCAm se muestran en la tabla 1.

	Población total			Subgrupo BRCAm		
	OLA (n=136)	PBO (n=129)	HR (IC 95%)	OLA (n=74)	PBO (n=72)	HR (IC 95%)
SLP, mediana (meses)	8,4	4,8	0,35 (0,25-0,49)	11,2	4,3	0,18 (0,10-0,31)
SG análisis intermedio* mediana (meses)	29,8	27,8	0,88 (0,64-1,21)	34,9	31,9	0,73 (0,45-1,17)
Tiempo hasta suspensión mediana (meses)	8,6	4,6	0,39 (0,30-0,52)	11	4,6	0,36 (0,24-0,53)
Tiempo hasta primera terapia siguiente o muerte mediana (meses)	13,4	6,7	0,40 (0,30-0,52)	15,6	6,2	0,33 (0,22-0,50)
Tiempo hasta segunda terapia siguiente o muerte mediana (meses)	19,1	14,8	0,53 (0,40-0,71)	23,8	15,2	0,44 (0,29-0,67)

**Tabla 1. Estudio 19. Resultados SLP y SG.** OLA = Olaparib PBO = Placebo. \*Madurez al 58% para la población total y al 52% para el subgrupo BRCAm.

Otro ensayo fase II, el Estudio 41, en pacientes con recaída platino-sensible de carcinoma seroso de alto grado de ovario, comparaba la combinación de quimioterapia carboplatino-paclitaxel con o sin olaparib durante la misma y como mantenimiento hasta la progresión (15). La administración de olaparib mostró un aumento significativo de la SLP (HR 0,51; IC95% (0,34; 0,77)), con medianas de 12,2 meses versus 9,6 meses, siendo el beneficio mayor en las pacientes con mutación en BRCA (HR 0,21; IC95% (0,08; 0,55)).

El Estudio 42 (16) (fase II de un solo brazo en el que se administraba olaparib a pacientes en la recaída de diversos tumores asociados a mutación en BRCA (recibieron como mínimo 3 líneas de quimioterapia previas), mostró una tasa de respuestas del 31% y mediana de duración de las respuestas superior a 7 meses.

El Estudio 12 (17) (fase II aleatorizado entre dos dosis de olaparib y doxorubicina liposomal pegilada en recaída de carcinoma de ovario asociado a mutación en BRCA y con intervalo libre de platino inferior a 12 meses, en el que más de la mitad de las pacientes había recibido 3 o más líneas previas de quimioterapia), no

se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre los tres brazos ni en la SG.

### Seguridad

El perfil de seguridad de olaparib en pacientes con cáncer de ovario seroso avanzado y en recaída, platino-sensible, proviene fundamentalmente de los estudios fase II, Estudio 19 y Estudio 41 (12, 14).

En el estudio principal (Estudio 19) un porcentaje mayor de pacientes en el grupo olaparib interrumpió el tratamiento fundamentalmente por acontecimientos adversos (AAs) (34,6%) o precisó reducción de dosis (25%) o discontinuación del tratamiento (5,1%) en comparación con el grupo placebo (9,4%; 4,7% y 1,6% respectivamente). Hubo un mayor porcentaje de AAs grado 3-4 en el brazo de olaparib (40,4%) vs placebo (21,9%). También fueron mayores los AAs graves en los tratados con olaparib (18,4%) vs placebo (8,6%).

Los AAs más comúnmente comunicados en el grupo olaparib frente al grupo placebo (en más de un 10% de los pacientes) fueron náuseas (71% vs. 36%), astenia (52% vs. 39%), vómitos (34% vs. 14%), y anemia (21% vs. 5%). En las pacientes con mutación en BRCA se observaron unas frecuencias de AAs muy parecidas al total de la población.

Los AAs más comunes de grado  $\geq 3$  en el tratamiento con olaparib fueron astenia (7%) anemia (5%) y neutropenia (7%). Este fue también el caso para el subgrupo de pacientes con un BRCAm. La mayoría de los eventos de grado 3 se produjeron durante los primeros 6 meses de tratamiento.

La incidencia de neumonitis fue de 0,5% (10 casos), de los que 5 fallecieron por progresión de la enfermedad y 1 fue considerado como evento no grave.

En total, 21 de 2.886 pacientes que recibieron olaparib (en cualquier indicación) y 2 de 550 pacientes que recibieron tratamiento control, se les diagnosticó síndrome mielodisplásico y/o leucemia mieloide aguda, incidencia acumulada de 0,73% y 0,4% respectivamente. En pacientes con cáncer de ovario BRCA mutado (incluyendo datos de los estudios SOLO-1 y SOLO-2), la incidencia acumulada es de 1,1% (6 casos en 546 pacientes) en las pacientes que recibieron olaparib frente a un 0,6% en los grupos control.

El número de eventos de nuevos tumores malignos reportados fue de 0,9% en los pacientes tratados con olaparib. No hay suficiente evidencia para afirmar que existe una asociación entre el tratamiento olaparib y el desarrollo de segundos cánceres primarios.

En general, el perfil y la incidencia de eventos adversos del subgrupo BRCAm fue similar a la observada en la población general.

Un patrón similar de AAs se registró en el conjunto de datos agrupados de los estudios 19 y 41.

En Estudio 41 hubo más pacientes que comunicaron AAs en el brazo de olaparib (97%) en comparación con el brazo sin olaparib (78,2%), siendo más pacientes las que presentaron AAs grado  $\geq 3$  en el brazo olaparib (31,8%) frente al brazo sin olaparib (16,4%).

## DISCUSIÓN

La terapia de mantenimiento en el cáncer de ovario tiene como objetivo prolongar la duración de la remisión tumoral, mantener una respuesta óptima de la enfermedad durante el mayor tiempo posible (aumentar el tiempo hasta la progresión), favorecer el control de los síntomas relacionados con la enfermedad, y retrasar en lo posible la necesidad de introducir nuevas líneas de quimioterapia, mantener o mejorar la calidad de vida y en última instancia prolongar su expectativa de vida.

La terapia dirigida es en la actualidad el tipo de tratamiento de mantenimiento más investigado en cáncer de ovario.

La evidencia sobre la eficacia y seguridad de olaparib como tratamiento de mantenimiento en mujeres con una recaída tumoral que han logrado la remisión completa o parcial después de al menos dos líneas de quimioterapia basada en platino, provienen fundamentalmente del estudio pivotal fase II. En este estudio, olaparib ha mostrado ser eficaz en prevenir la progresión tumoral, siendo el subgrupo de pacientes con la mutación BRCA quien más beneficio obtuvo, aunque por el momento no ha demostrado beneficio en la mejora de la supervivencia global.

Centrándonos en las características basales de las pacientes del estudio 19, éstas debían presentar enfermedad sensible a platino tras haber recibido al menos dos líneas de quimioterapia previa basada en platino, si bien aproximadamente un tercio (26,4%) habían recibido 3 líneas. Desgraciadamente, no se dispone de análisis en función del número previo de regímenes recibidos, lo cual hubiese sido de interés. Por otro lado, el análisis de subgrupos en función del tiempo de recaída tras el penúltimo régimen de platino indica que no existen diferencias en función de la sensibilidad a platino (parcialmente sensibles o platino sensibles) tras el penúltimo esquema de quimioterapia que contenía platinos. Por tanto, dado que las pacientes debían presentar respuesta (RC o RP) al último régimen de platino no serían esperables grandes diferencias en función de si se han recibido dos o tres líneas de quimioterapia previa.

El estudio 19 se inició con anterioridad a que existiera un kit para la identificación de las mutaciones BRCA (germinal o somática). Por este motivo, la población del estudio incluye tanto pacientes con BRCA mutado (51% de la población total) como no mutado.

Los resultados para la población global fueron positivos, si bien, en el subgrupo de pacientes con mutación BRCA se observó un incremento en términos de mediana de SLP de 6,9 meses (mediana de tiempo de 11,2 meses para olaparib vs. 4,2 meses para placebo (HR 0,18; IC95% (0,10; 0,31)). De la misma manera que para la población general, en este subgrupo se puede descartar un efecto negativo sobre líneas posteriores.

Este efecto favorable de olaparib en SLP y otras variables importantes como el tiempo hasta la siguiente línea de tratamiento son clínicamente relevantes. Sin embargo, no se han observado diferencias significativas en SG, aunque los datos son inmaduros. Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida, ni en los síntomas notificados por las pacientes.

Aunque en el subgrupo de pacientes con mutación BRCA confirmada fue en el que se observó un mayor beneficio y como consecuencia la indicación aprobada queda restringida a este grupo de pacientes, en pacientes sin mutación sobre BRCA se observó también un efecto significativo en la SLP si bien, éste fue de menor magnitud (HR 0,54; IC95% (0,34; 0,85)).

Atendiendo al mecanismo de acción de olaparib, parece razonable que la existencia de una deficiencia en las vías de reparación del ADN sea un factor predictor de respuesta al tratamiento. Las mutaciones en el gen BRCA son sólo uno de los posibles marcadores validados de esta deficiencia. Sin embargo, a día de hoy, está aún por determinar qué tipo de marcadores genéticos, más allá de la mutación BRCA pueden ser marcadores de respuesta terapéutica a inhibidores de la PARP en general y a olaparib en particular.

Está en marcha actualmente un estudio fase III, estudio SOLO-2, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, cuyo objetivo es confirmar la eficacia y seguridad a largo plazo de olaparib

como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado en recaída platino sensible (incluyendo cáncer de trompa de Falopio, cáncer peritoneal primario y cáncer endometroide de alto grado) y con mutación BRCA1 o BRCA2. En este estudio se validarán los resultados del Estudio 19 en población BRCAm. Dado que el Estudio 19 proporcionó datos limitados acerca de pacientes con mutación somática BRCA, se espera que la compañía lleve a cabo un estudio fase III y uno fase IV, a nivel internacional, que proporcionará más datos a este respecto.

Si bien en el momento del inicio del Estudio 19 no existía terapia de mantenimiento alguna aprobada (de ahí que esté justificado el comparador placebo), hoy en día bevacizumab está aprobado en combinación con carboplatino y gemcitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras una primera recaída, carcinoma de trompa de Falopio o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o agentes dirigidos frente a receptores VEGF. En base a esto, se podría intentar comparar de manera indirecta los resultados de los estudios que han dado lugar a la aprobación de estos dos medicamentos con una indicación en cierta manera similar, con las precauciones y limitaciones que este tipo de comparaciones conlleva.

El estudio OCEANS (18) (Ovarian Cancer Study Comparing Efficacy and Safety of Chemotherapy and Anti-Angiogenic Therapy in Platinum-Sensitive Recurrent Diseases) que dio lugar a la aprobación de Bevacizumab como terapia de segunda línea, fue un estudio fase III, doble ciego y controlado con placebo. 484 pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir carboplatino – gemcitabina junto con bevacizumab o placebo (6-10 ciclos) seguido de terapia de extensión con bevacizumab o placebo en monoterapia. La combinación de carboplatino–gemcitabina con bevacizumab se asoció con un incremento significativo en términos de la variable primaria del estudio SLP frente a la combinación asociada a placebo; (HR 0,484; IC95% (0,388; 0,605)). Se observó un incremento en la mediana de tiempo hasta la progresión o muerte de 4 meses en favor de bevacizumab (12,4 vs 8,4 meses y no se observaron diferencias significativas en términos de SG (HR 0,964; IC95% (0,764; 1,216))). Las respuestas objetivas a la quimioterapia aumentaron cuando se combinó con bevacizumab (78,5 vs. 57,4%).

Existen diferencias sustanciales entre el estudio OCEANS y el Estudio 19 que dificultan establecer comparaciones indirectas. En el estudio OCEANS no se incluyeron pacientes que hubiesen recibido más de 2 líneas previas de tratamiento y bevacizumab formaba parte del régimen quimioterápico inmediatamente anterior, por lo que la SLP no es comparable (en el caso del estudio OCEANS se mide desde el inicio del tratamiento de inducción mientras que en el caso del Estudio 19 se mide desde el inicio del tratamiento de mantenimiento, por lo que considerando únicamente el periodo de mantenimiento, olaparib podría considerarse tratamiento preferente).

En cualquier caso, las diferencias entre el diseño de los ensayos clínicos así como la variabilidad en el número, tipo y cantidad de tratamientos previos recibidos hace que no se puedan extraer conclusiones fiables a cerca de la comparación de estas dos terapias autorizadas como tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario.

En resumen una ganancia en términos de SLP de casi 7 meses y una reducción del 82% del riesgo de progresión en la población con mutación somática o germinal en BRCA se considera clínicamente relevante, especialmente en el contexto de la indicación autorizada. La ausencia de diferencias en términos de SG supone una incertidumbre sobre la relevancia del efecto del retraso de la progresión tumoral, si bien los datos disponibles tanto en términos de tiempo hasta el 2º tratamiento (SLP2) como en las tendencias observadas en SG, parecen indicar que el tumor no debería desarrollar una mayor agresividad que

repercutiera en un acortamiento en la expectativa de vida. Estos hechos junto con la ausencia de un claro deterioro de la calidad de vida asociada al tratamiento con olaparib, refuerzan la relevancia clínica del efecto mostrado.

En relación a la seguridad, la posible asociación entre el tratamiento con olaparib y un riesgo aumentado de desarrollar síndrome mielodisplásico y/o leucemia mieloide aguda no está descartada, por lo que se necesitarían más datos a largo plazo. Incertidumbres análogas, aunque con menor fuerza aparente en la asociación, deberían despejarse sobre el riesgo carcinogénico en general, riesgo de neumonitis o incremento del riesgo de hemorragias.

Existe un compromiso de la compañía de presentar los resultados del estudio actualmente en curso, fase III (SOLO-2) de eficacia de olaparib frente a placebo en población con la mutación BRCA.

## CONCLUSIÓN

Olaparib podría considerarse tratamiento de elección en pacientes que cumplan todos los siguientes criterios:

- Recaída de un cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que se haya producido más de 6 meses después de la finalización del penúltimo tratamiento con platino.
- Respuesta al tratamiento con platino realizado para la última recaída.
- Al menos dos terapias con platino (incluyéndose la inicial y la de la última recaída).
- Mutación en BRCA 1 y/o BRCA 2 (germinal o somática).

Esta conclusión deberá ser revisada cuando se disponga de los resultados del estudio SOLO-2.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Olaparib ha sido financiado en pacientes que cumplan los siguientes criterios:*

- *Recaída de un cáncer de ovario, trompa de Falopio o primario peritoneal que se haya producido más de 6 meses después de la finalización del penúltimo tratamiento con platino.*
- *Respuesta al tratamiento con platino realizado para la última recaída.*
- *Al menos dos tratamientos con platino.*
- *Mutación en BRCA 1 y/o BRCA 2 (germinal o somática).*

## REFERENCIAS

1. Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008. 58:71.
2. Siegel R, 2014. Cáncer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 9-29.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
4. González, A. Información sobre el cáncer de ovario. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/infopublico/info-tipos-cancer/ginecologico/ovario>



5. National Cancer Institute: PDQ® Cáncer epitelial de los ovarios. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Última actualización: 12/08/2011. Disponible en: <http://cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/epitelial-de-ovarios/HealthProfessional>
6. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Statement on Clinical Trials in Ovarian Cancer Report From the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. International Journal of Gynecological Cancer & Volume 21, Number 4, May 2011. 2010 Conference Consensus Statements.
7. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, DeFazio A, Emmanuel C, George J et al. BRCA Mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2012; 30:2654–63.
8. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. Cancer 2005; 104(12):2807–16.
9. Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there? Breast Cancer Research 1999; 1(1):14–17.
10. du Bois A, Quinn M, Thigpen T. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIg OCCC 2000). Ann Oncol; 16 (Supplement 8) viii7-viii12.
11. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. N Engl J Med 2006; 354:34-43.
12. Ficha técnica de Olaparib (LYNPARZA®). Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/)
13. Ledermann J et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2014. 15:852-861.
14. Informe publico de evaluación para Olaparib de la Agencia Europea del medicamento (EPAR). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003726/WC500180154.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003726/WC500180154.pdf) (acceso enero 2015).
15. Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014 Dec 3. pii: S1470-2045(14)71135-0. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71135-0. (Epub ahead of print).
16. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol* 2015;33:244-250.
17. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:372-9.
18. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al.: OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 30 (17): 2039-45, 2012.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

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.



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-DALBAVANCINA/V1/21012016

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de dalbavancina (Xydalba®)

Fecha de publicación: 21 de enero de 2016

Las infecciones de la piel y tejidos blandos constituyen una de las infecciones más prevalentes tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario. El espectro clínico es muy heterogéneo, englobando desde cuadros leves como es el caso de la foliculitis, pasando por dolencias moderadas como la celulitis, hasta procesos graves con afectación sistémica como la fascitis necrotizante o la gangrena de Fournier (1). En general, se clasifican como purulentas o no purulentas y, según su gravedad, en leves, moderadas o graves (2).

Bajo el concepto actual de infección bacteriana aguda de la piel y de sus estructuras (ABSSSI), la Food and Drug Administration (FDA) (3) incorpora, en sus recomendaciones para la evaluación clínica de nuevos antibióticos, todas aquellas infecciones con lesiones de una superficie mínima de 75 cm<sup>2</sup>, que estén incluidas en una de las siguientes categorías: celulitis/erisipelas, infecciones de heridas o abscesos cutáneos mayores. La guía de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), recomienda, además, la presencia de signos o síntomas asociados a un curso agudo del proceso infeccioso (4,5).

Los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en las ABSSSI son los microorganismos Gram-positivos. Si bien la etiología predominante varía según el tipo de infección y su localización, en los estudios realizados en ABSSSI predominan los aislamientos de *Staphylococcus aureus* (6,7). Estos mismos estudios ponen de manifiesto que el porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) se sitúa entre el 28 y el 43,1%. Es conocido que la prevalencia de SARM varía considerablemente entre países, y dentro de éstos, entre diferentes áreas geográficas. En Europa se han descrito prevalencias de SARM en infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos situadas entre el 10,2 y el 22,8% (8) mientras que en EEUU pueden alcanzar el 50% (9). En España, la prevalencia de SARM en aislamientos de *S. aureus* invasivos resultó del 23,4% en 2013 (10). Además de *S. aureus*, los estreptococos, especialmente *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico del grupo A) es otro de los microorganismos habitualmente implicado en ABSSSI. Al contrario que en el caso de *S. aureus*, la relevancia clínica y terapéutica de *S. pyogenes* radica más en su virulencia que en su resistencia a antimicrobianos, pues hoy en día son uniformemente sensibles a penicilina y otros beta-lactámicos.

El tratamiento de las ABSSSI requiere un abordaje multidisciplinar que incluye tratamiento antibiótico y, en los casos en los que sea necesario, cirugía, además de medidas de soporte y cuidados críticos en los casos muy graves o fulminantes que asocien sepsis grave o shock séptico, o formas de shock tóxico. El tratamiento antimicrobiano es habitualmente empírico y está condicionado por los microorganismos que colonizan el área afectada, el lugar de adquisición de la infección (comunitaria u hospitalaria), la presentación clínica, los factores de riesgo, la administración previa de antibióticos y la epidemiología local de las resistencias a antimicrobianos (11).

Aunque no hay un consenso generalizado sobre la terapia empírica para este tipo de infección, sí parece reconocido que uno de los tratamientos más adecuados, en los casos en los que no se sospecha la implicación de SARM, son los antibióticos pertenecientes a la familia de los beta-lactámicos (8). Por otro lado, en la guía de consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (guía IDSA) (2), las opciones terapéuticas están basadas fundamentalmente en la presencia de exudado purulento y en la gravedad de las mismas. De esta manera, la guía IDSA, recomienda el uso de vancomicina, daptomicina, linezolid, telavancina (en Europa sólo indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica) o ceftarolina en el tratamiento empírico de las infecciones purulentas o no purulentas severas de la piel y tejidos blandos (2).

Teniendo en cuenta el contexto actual, con el aumento de la prevalencia de infecciones por SARM y la aparición de cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida (GISA) o con hetero-resistencia a glicopéptidos (hetero-GISA), se hace necesaria la aparición de nuevos antibióticos con mayor actividad frente a microorganismos Gram-positivos que puedan ser útiles en el manejo terapéutico actual de las ABSSSI (12).

## DALBAVANCINA (XYDALBA®)

Dalbavancina ha sido autorizado para el tratamiento de la infección bacteriana aguda de la piel y estructuras relacionadas de la piel (ABSSSI) en adultos (13).

Se presenta como polvo liofilizado para administración en solución para infusión intravenosa (durante 30 minutos) conteniendo 500 mg de sustancia activa. La posología recomendada es de 1000 mg al inicio del tratamiento, seguido de 500 mg una semana después.

### Farmacología

Dalbavancina es un antibiótico perteneciente al grupo de lipoglicopéptidos semisintéticos y está estructuralmente relacionado con la teicoplanina.

Como otros glicopéptidos, el mecanismo de acción de dalbavancina es la interferencia en la formación de la pared celular bacteriana por unión al extremo terminal D-alanina-D-alanina del peptidoglicano, evitando su elongación.

Dalbavancina, ha puesto de manifiesto en los estudios farmacodinámicos que, en comparación con otros antibióticos estructuralmente relacionados como la vancomina y la teicoplanina, presenta una mayor actividad frente a *S. aureus*, SARM y GISA.

Debido a sus características farmacocinéticas, y en concreto a su prolongada vida media (372 horas), dalbavancina puede ser administrada una vez a la semana, siguiendo un régimen de una dosis de 1000 mg y otra de 500 mg espaciadas 7 días.

### Eficacia

La eficacia de dalbavancina ha sido evaluada para la indicación autorizada (ABSSSI) en dos estudios pivotaes de fase III (DUR001-301 -Discover 1- y DUR001-302 -Discover 2-) y un estudio de soporte de fase III (VER001-9).

#### Estudios DUR001-301 y DUR001-302 (Discover 1 y 2) (6,13):

Se trata de dos estudios pivotaes en fase III, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de dalbavancina (1000 mg día 1 y 500 mg día 8) en comparación con vancomicina (1000 mg/12h durante 14 días) con posible cambio a terapia oral a los 3 días con linezolid (600 mg/12h) en infecciones que cumplen los requisitos de ABSSSI.

Ambos estudios tienen un diseño idéntico y fueron realizados según los criterios de las guías actuales de la Unión Europea (4,5). El laboratorio presentó dos planes de análisis estadísticos diferentes, contemplando en uno de ellos las variables que deben ser tenidas en cuenta según la EMA y otras variables consideradas por la FDA. En nuestro caso nos centraremos en el de la EMA.

La aleatorización se estratificó según el tipo de infección y por presencia o ausencia de fiebre, de forma que no más del 30% de los pacientes incluidos tuviera un absceso importante y al menos el 25% de ellos tuvieran fiebre.

Los criterios de inclusión de ambos estudios fueron pacientes adultos diagnosticados de ABSSEI con procesos compatibles con celulitis, absceso mayor o infección de herida. Las lesiones debían ir asociadas a eritema con una extensión mínima de 75 cm<sup>2</sup>. Los pacientes seleccionados debían requerir al menos 3 días de tratamiento antibiótico intravenoso, y presentar uno o más signos sistémicos de infección 24 horas antes de la randomización: fiebre >38°C y leucocitosis >12.000 mm<sup>3</sup>, o presencia de bandas ≥ 10%. Además de la presencia de eritema, se debía cumplir al menos dos de los siguientes signos locales: drenaje purulento, calor localizado, sensibilidad a la palpación e hinchazón o induración.

Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento antibiótico durante los últimos 14 días previos a la randomización.

En ambos estudios, la variable principal para evaluar la eficacia fue el porcentaje de pacientes con curación clínica al final del tratamiento (día 14-15) en pacientes clínicamente evaluables (CE). La definición de curación clínica se basa en los siguientes criterios:

- Disminución del tamaño de la lesión.
- Fiebre ≤ 37,6°C.
- Ausencia de signos de fluctuación y calor localizado en la lesión.
- Mejoría en el dolor a la palpación y en los signos de inflamación / induración.
- En pacientes con infecciones de heridas, mejoría en la cantidad y características del drenaje purulento.
- No necesidad de tratamiento sistémico para la infección.

Entre las variables secundarias se incluyeron la respuesta clínica temprana (48-72 h) en la población con intención de tratar (ITT) (*se define como: cese de la extensión del eritema en el lugar de la infección, comparado con la zona no afectada, y temperatura ≤37,6°C después de tres medidas consecutivas, espaciada cada una de ellas 6 horas*) y la curación clínica a corto plazo (día 28 ± 2).

La determinación de no inferioridad requirió que el límite inferior del Intervalo de Confianza del 95% (IC-95%) fuera mayor del -10% en cumplimiento de las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (3).

Se incluyeron un total de 1312 pacientes, 573 en Discover 1 y 739 en Discover 2. Las características basales de los pacientes estaban bien balanceadas.

Más del 85% de los pacientes tenían una temperatura basal superior a los 38°C y el tamaño medio del área afectada fue de 351 y 336 cm<sup>2</sup> para DISCOVER 1 y 2, respectivamente. Los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se cumplieron en el 62 y 43% de los pacientes para DISCOVER 1 y 2, respectivamente.

Los microorganismos más frecuentemente aislados en ambos estudios fueron *S.aureus* (73,5%), de los cuales el 30% correspondieron a cepas SARM, seguido por *S. pyogenes* (7,2%).

Los principales resultados de eficacia se muestran en las Tablas 1 y 2.

El análisis de la variable principal en ambos ensayos clínicos demuestra la no inferioridad de dalbavancina frente a vancomicina/linezolid en la población de análisis (CE), incluyendo el subgrupo de pacientes con SARM.

#### Estudio VER001-9 (13):

Se trata de un estudio en fase III, aleatorizado y doble ciego, en el que se compara la eficacia y seguridad de dalbavancina (1000 mg día 1 y 500mg día 8) con linezolid (600 mg/12 horas iv con posibilidad de cambio a vía oral 600 mg/12 horas durante 14 días) en ABSSEI debidas a microorganismos Gram-positivos.

**Tabla 1. Resumen de la eficacia de dalbavancina en el estudio Discover 1.**

	Dalbavancina n/N (%)	Vancomicina/ Linezolid n/N (%)	Diferencia absoluta (IC 95%)
<b>Variable principal</b>			
<b>Curación clínica al final del tratamiento en la población CE (día 14-15)</b>			
	214/246 (87%)	222/243 (91,4%)	-4,4 (-9,6 a 1,6)
<b>Variables secundarias</b>			
<b>Respuesta clínica temprana ( 48-72 h) en población ITT</b>			
	240/288 (83,3%)	233/285 (81,8%)	1,5 (-4,6 a 7,9)
<b>Curación clínica a corto plazo en población CE (día 28 ± 2)</b>			
	212/226 (93,8%)	220/229 (96,1%)	-2,3 (-6,8 a 1,9)

n: número de pacientes, N: población total, IC: intervalo de confianza, ITT: intención de tratar, CE: clínicamente evaluable.

La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica en la población CE en la visita de curación (14 +/- 2 días después de finalizar el tratamiento), y la secundaria la respuesta clínica en la visita de curación en la población ITT.

Se incluyeron un total de 873 pacientes, 583 en el brazo de dalbavancina y 290 en el de linezolid. Un 88,9% de los pacientes alcanzaron la variable primaria para el grupo dalbavancina y un 91,2% para el grupo linezolid [RAR: -2,21 (-7,28; 2,86)]. Y un 76,5% y 82,7% la variable secundaria respectivamente [RAR: -6,15 (-12,03;-0,27)]. Así, dalbavancina demuestra no inferioridad frente a linezolid.

**Tabla 2. Resumen de la eficacia de dalbavancina en el estudio Discover 2.**

	Dalbavancina n/N (%)	Vancomicina/ Linezolid n/N (%)	Diferencia absoluta (IC 95%)
<b>Variable principal</b>			
<b>Cura clínica al final del tratamiento en la población CE (día 14-15)</b>			
	303/324 (93,5%)	280/302 (92,7%)	0,8 (-3,3 a 4,9)
<b>Variables secundarias</b>			
<b>Respuesta clínica temprana ( 48-72 h) en población ITT</b>			
	285/371 (76,8%)	288/368 (78,3)	-1,5 (-7,4 a 4,6)
<b>Cura clínica a corto plazo en población CE (día 28 ± 2)</b>			
	283/294 (96,3%)	257/272 (94,5%)	1,8 (-1,8 a 5,6)

n: número de pacientes, N: población total, IC: intervalo de confianza, ITT: intención de tratar, CE: clínicamente evaluable.

Aunque en este estudio, planteado inicialmente como estudio principal, se demuestra la eficacia, en términos de no inferioridad, de dalbavancina respecto a su comparador, los criterios de inclusión de pacientes no se ajustaron a las recomendaciones de la EMA, por lo que el estudio quedó considerado como de apoyo en la evaluación de la eficacia de dalbavancina.

## Seguridad

La seguridad de dalbavancina ha sido evaluada en 12 estudios en fase I (8 estudios con sujetos sanos y 4 estudios en poblaciones especiales), y en 2 estudios en fase II con un total de 859 sujetos, así como en 3 ensayos principales en fase III sobre un total de 1.230 pacientes.

Los eventos adversos más frecuentes durante el tratamiento con dalbavancina fueron: náuseas (5,5%), dolor de cabeza (4,7%) diarrea (4,4%), estreñimiento (2,9%) y vómitos (2,8%). Los síntomas fueron leves o moderados en la mayoría de los casos, y la duración media de las náuseas, dolor de cabeza y diarrea fue de 1 a 2 días (5,12).

En los estudios de fase II y III se notificaron un total de 3 reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento de los 1.778 pacientes (0,2%) tratados con dalbavancina y 9 en los 1.224 pacientes (0,7%) tratados con el comparador. Se registraron un total de 10 muertes en los pacientes tratados con dalbavancina y 15 en los pacientes tratados con el comparador. Ninguna de las 10 muertes en los pacientes tratados con dalbavancina se relacionó directamente con el tratamiento.

La frecuencia de reacciones alérgicas en sujetos tratados con dalbavancina varió entre el 0,1 y el 2,1% dependiendo de los estudios. Esta reacción adversa se desarrolló con mayor frecuencia en los individuos a los que se les administró 2 dosis del antibiótico en comparación con aquellos que recibieron una única dosis. Se registró un único suceso de reacción anafiláctica relacionada con el tratamiento con dalbavancina, por lo que se ha incluido una advertencia en la ficha técnica del medicamento.

Los efectos adversos hepatobiliares relacionados con el tratamiento de dalbavancina aparecieron en un 0,3% de los casos, presentándose en forma de elevación temporal de enzimas hepáticas (ALT, AST y GGT). No se documentó ningún efecto adverso grave de naturaleza hepática relacionado con el tratamiento.

No se observaron evidencias de mielosupresión o de anemia asociados al tratamiento con dalbavancina, en ninguno de los estudios de seguridad realizados.

Se registraron 3 casos de diarrea a causa de infección por *Clostridium difficile* de intensidad moderada que fueron relacionados con el tratamiento. Se ha incluido una advertencia en la ficha técnica.

La frecuencia de aparición de efectos adversos renales relacionados con el tratamiento resultaron similares en los sujetos tratados con dalbavancina que en aquellos a los que se les suministró el comparador (0,2 y 0,5%, respectivamente). Entre estos efectos adversos, la disuria y polaquiuria fueron los únicos relacionados con dalbavancina. No se reportó ningún efecto adverso renal grave relacionado con el tratamiento.

En ninguno de los 4 estudios de seguridad en fase I en los que se revisaba cuidadosamente la ototoxicidad de dalbavancina se encontraron resultados sugerentes de este efecto adverso. Posteriormente, en los estudios fase II y III, se encontró 1 evento de tinnitus (<0,1%) y otro de vértigo (<0,1%) relacionados con el tratamiento. Por tanto, los datos parecen indicar que dalbavancina, a las dosis propuestas, no tiene efectos adversos ototóxicos destacables.

Aunque en los estudios reportados no se encontró ningún efecto adverso grave en lo referente a ototoxicidad y nefrotoxicidad, éstos son comunes en la familia de antibióticos glicopeptídicos, como la vancomicina y teicoplanina. Por su similitud estructural, no se puede excluir el hallazgo de estos efectos adversos después de tratamientos prolongados o repetidos con dalbavancina.

## DISCUSIÓN

Desde el punto de vista conceptual, las infecciones complicadas de la piel y sus estructuras representan, en realidad, un amplio rango de enfermedades, que van desde aquellas infecciones graves en pacientes previamente sanos, hasta infecciones de menor severidad en pacientes con comorbilidad subyacente (8). Debido a esta heterogeneidad, y para poder abordar la evaluación clínica de nuevos antibióticos para este tipo de infección, tanto la FDA como la EMA han estandarizado los criterios de definición de la ABSSSI y han establecido parámetros clínicos para concretar aquellas situaciones en las que el efecto de los antibióticos pueda relacionarse de una forma directa con el curso clínico de la enfermedad.

Así mismo se establecen, en ambos documentos, los criterios de evaluación de la eficacia terapéutica (3-5). La EMA recomienda como variable principal para evaluar la eficacia de un antibiótico el resultado clínico documentado en la visita de curación, realizada entre los días 7-14 después de finalizar el tratamiento. Este punto es elegido para asegurar la evaluación clínica en ausencia de niveles terapéuticos del antibiótico. Sin embargo, los datos presentados en los dos estudios pivotaes, DISCOVER-1 y 2, utilizaron como variable principal el resultado clínico al final del tratamiento (día 14-15). Aunque los niveles plasmáticos de dalbavancina, debido a su elevada vida media, se mantienen por encima de los niveles terapéuticos hasta 70 días después del inicio del tratamiento, la EMA finalmente aceptó la variable primaria de evaluación presentada en los 2 ensayos pivotaes al considerar el muy escaso riesgo de recaída posterior a la evaluación.

El espectro de actividad bactericida de dalbavancina respecto a los microorganismos más frecuentemente aislados en las ABSSSI, es similar al del resto de glicopéptidos y al de otros antibióticos aprobados por la EMA para esa finalidad (tigeciclina, daptomicina, linezolid y ceftarolina). (14)

La prevalencia de infección por SARM en ambos estudios pivotaes fue del 30%. En este contexto, la elección del comparador (vancomicina/linezolid) podría ser cuestionable, al considerarse los antibióticos beta-lactámicos de elección en infecciones por *S. aureus* sensible a meticilina. No obstante, y en base a que ambos estudios se llevaron a cabo en zonas de alta prevalencia SARM, podemos considerar la elección del comparador aceptable.

Ambos estudios pivotaes, DISCOVER 1 y 2, pusieron de manifiesto la eficacia de dalbavancina en términos de no inferioridad respecto al comparador (vancomicina/linezolid). Esto se cumplió tanto para la variable principal como para las secundarias (6,13).

En general, el perfil de seguridad de dalbavancina es el esperado para un antibiótico glicopéptido y resultó similar a los comparadores en ambos estudios pivotaes. Sin embargo, vancomicina y teicoplanina, se han asociado con toxicidad renal y ótica en diversos estudios (nefrotoxicidad y ototoxicidad respectivamente). En los ensayos clínicos con dalbavancina, no se ha encontrado una asociación clara entre el tratamiento con este antibiótico (a las dosis recomendadas) y la aparición de estos efectos tóxicos. Sin embargo, y debido a la similitud estructural con los antibióticos glicopéptidos, se desconoce la posibilidad de que estos efectos puedan aparecer después de tratamientos prolongados o repetidos con dalbavancina.

Por otro lado, con la difusión y puesta en marcha de programas de optimización y de uso racional de antibióticos, se han generado discusiones sobre diferentes estrategias en el manejo terapéutico de este tipo de infección (15-17). En este contexto, la utilización de pautas de tratamiento antibiótico por vía parenteral inicialmente, continuadas con pautas de administración por vía oral hasta el final de tratamiento empieza a ser habitual en la práctica clínica actual, facilitando el manejo extrahospitalario del paciente (15,17). De hecho, en el diseño de ambos estudios pivotaes se tiene en cuenta la posibilidad de cambio a terapia oral con linezolid a los tres días de iniciado el tratamiento parenteral con vancomicina.

Con la introducción de este nuevo antibiótico de larga vida media, se abren nuevas opciones de manejo terapéutico para este tipo de infección, ya que, la posibilidad de administración de pautas de tratamiento parenteral en dos únicas dosis espaciadas 7 días (15,16), facilitaría el manejo extrahospitalario del paciente, en situaciones de baja adherencia al tratamiento. Dalbavancina, por sus peculiaridades farmacocinéticas, se situaría como una opción en esta última estrategia siempre que se instauren los mecanismos de seguimiento y monitorización clínica del paciente que garanticen la administración de la segunda dosis del antibiótico (15).

## CONCLUSIÓN

Dalbavancina, a la dosis de 1000 mg en el día 1 y 500 mg en día 8, ha demostrado su eficacia, en base a criterios de no inferioridad, frente a vancomicina (1000 mg/ 12 h/ 14 días) con posibilidad de cambio a terapia oral con linezolid (600 mg/12 h) a partir del tercer día.

Respecto al perfil de seguridad, es aceptable y similar al que presentan los comparadores.

Este antibiótico constituye una alternativa terapéutica válida al tratamiento actual con glicopéptidos y otros antibióticos comercializados para esta finalidad (daptomicina, tigeciclina, linezolid y ceftarolina), en aquellos casos de infección bacteriana aguda de la piel y sus estructuras en los que haya una alta sospecha clínica o una alta prevalencia local de infección por SARM en adultos. En aquellas situaciones clínicas en las que se plantee un tratamiento parenteral prolongado, dalbavancina, ofrecería como ventaja, su régimen de administración (dos dosis espaciadas 7 días), que potencialmente reduciría el riesgo de complicaciones asociadas a la terapia parenteral en múltiples dosis.

En aquellas situaciones en las que, tras un período de hospitalización, se contemple el manejo extrahospitalario de la infección, dalbavancina constituye una alternativa terapéutica al tratamiento secuencial con linezolid oral.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos. 2006. Procedimientos en microbiología clínica nº 22. Editores: Cercenado E, Cantón R. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

2. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, E. Dellinger P, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014; 59: 147-159.
3. FDA Guideline ABSSSI 2013. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071185.pdf>. Accessed Oct 20, 2014.
4. EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003417.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf). Accessed January 15, 2012.
5. EMA Addendum to guideline on the evaluation of medical products indicated for treatment of bacterial infections. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500153953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf). Accessed May 01, 2014.
6. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. N Engl J Med. 2014; 370:2169-79.
7. Kisgen JJ, Mansour H, Unger NR and Childs LM. Tedizolid: A new oxazolidinone antimicrobial. Am J Health-Syst Pharm. 2014; 71:621-633.
8. Garau J, Ostermann H, Medina J, Avila M, McBride K, Blasi F. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. Clin Microbiol Infect. 2013; 19:E377-E385.
9. Zervos MJ, Freeman K, Vo L, Haque N, Pokhama H, Raut M, et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients. J Clin Microbiol. 2012; 50:238-45.
10. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Available at: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1205). Accessed Nov 17, 2014.
11. Porras Leal L, Sáenz Gutierrez A, Calderón Jiménez P, Gijón Rodríguez J. Infecciones de piel y partes blandas. Protocolos de enfermedades infecciosas, capítulo 5. URL: [http://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-5\\_5.pdf](http://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-5_5.pdf). Accessed 2009.
12. Pollack CV Jr, Amin A, Ford WT Jr, Finley R, Kaye KS, Nguyen HH, et al. Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): Practice guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital. J Emerg Med 2015; 48:508-19.
13. EPAR de Dalbavancina disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002840/WC500183871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002840/WC500183871.pdf)
14. Goldstein BP, Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, Sahm DF. Bactericidal activity and resistance development profiling of dalbavancin. Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51:1150-4.
15. Jenkins TC, Allison L. Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and Soft-Tissue Infections Requiring Hospitalization at an Academic Medical Center: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. Clin Infect Dis. 2010; 51:895-903.



16. Nguyen HH. Hospitalist to home: outpatient parenteral antimicrobial therapy at an academic center. *Clin Infect Dis* 2010; 51: S220-S223.
17. Bassetti M, Baguneid M, Bouza E, Dryden M, Nathwani D, Wilcox M. European perspective and update on the management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20:3-18.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

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

El Laboratorio Titular, Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica y la Sociedad Española de Medicina Interna han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.



## 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.

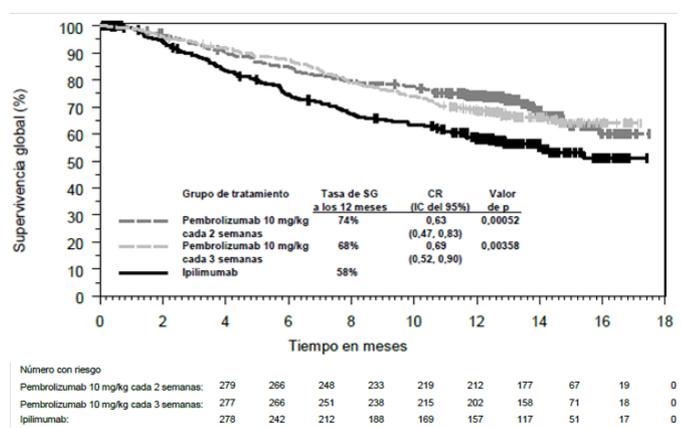
Este efecto se traduce en primer término en un retraso en la progresión del tumor y de manera más clara en un aumento de la

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.



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-SILTUXIMAB/V1/21012016

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de siltuximab (Sylvant®) en la enfermedad de Castleman multicéntrica

Fecha de publicación: 21 de enero de 2016

La enfermedad de Castleman (EC) también conocida por hiperplasia de ganglios linfáticos, hiperplasia angiofolicular ganglionar, hematoma ganglionar e hiperplasia ganglionar de Castleman, es un trastorno linfoproliferativo descrito por primera vez por Castleman y Towne (1). Se trata de una enfermedad rara y parcialmente dilucidada, caracterizada por un crecimiento del tejido linfóide, en donde la sobreproducción de Interleukina 6 (IL6) parece jugar un papel relevante (2,3).

Clínicamente se distingue entre EC Unicéntrica (pacientes que presentan una única localización a nivel ganglionar) y EC Multicéntrica (ECM) (pacientes con múltiples localizaciones) (4,5).

La incidencia de la ECM no es del todo conocida, aunque se estima en menos de 1 por cada 100.000 habitantes (6).

Mientras que la variante unicéntrica suele ser asintomática, la ECM exhibe una gran variedad de síntomas. Los más habitualmente descritos son fiebre, sudoración nocturna, fatiga, anorexia, pérdida de peso, hepato y esplenomegalia, linfadenopatía palpable, neuropatía periférica, edema, ascitis, anemia, leucocitosis, trombocitosis, hipergammaglobulinemia, aumento de la creatinina, IL6 y proteína c-reactiva (PCR) (5,7-8). La ECM puede estar asociada a infecciones del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del virus del herpes humano 8 (HVH-8) si bien ha sido descrito que en la mayor parte de pacientes la enfermedad se desarrolla en ausencia de estas viriasis (5,7-8).

Dentro de la enfermedad de Castleman multicéntrica negativa a VIH y HVH-8, se pueden encontrar diferentes subtipos histológicos: plasmacítico (el más frecuente) (8), hialino vascular, o una mezcla de ambas histologías (5,9). Aunque el debut de la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, parece ser que existe una mayor incidencia en la 4ª y 5ª década de la vida, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (10,11).

En relación a los tratamientos disponibles, la mayoría de estos se centran en el alivio de la sintomatología y en la reducción de las masas ganglionares.

No existe un tratamiento de referencia para la ECM sin presencia de virus VIH o HVH-8. La mayoría de las ocasiones el tratamiento está encaminado a la reducción de la carga tumoral, pero sin demasiado éxito. El pronóstico no es alentador, con una mortalidad general del 40-50% a los 10 años (5,7,10). En aquellos pacientes en donde el abordaje quirúrgico es insuficiente o inabordable, el uso de fármacos citotóxicos y/o dosis altas de corticoesteroides, son la única opción para los pacientes sintomáticos, quienes pueden mejorar los síntomas en las fases de exacerbación de la enfermedad, aunque la mayoría no consiguen una respuesta duradera. (5)

Entre los fármacos utilizados en monoterapia se encuentran clorambucilo, doxorubicina liposomal (12,13) y ciclofosfamida (14). En combinación, se han descrito en la literatura el uso del régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o

derivados del mismo como ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP), CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona) o combinaciones con inmunomoduladores tales como bortezomib y talidomida (15-17).

Recientemente se ha publicado alguna experiencia con rituximab y tocilizumab en pacientes con ECM (18,19). En Japón, tocilizumab ha sido autorizado para el tratamiento de los síntomas asociados a la ECM en aquellos pacientes en donde la resección ganglionar no está indicada (20).

### SILTUXIMAB (SYLVANT®)

Sylvant se presenta como 100 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión (21). Siltuximab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana y el herpesvirus humano-8 (21).

La dosis recomendada de siltuximab es de 11 mg/kg por hora, administrada en perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento. Siltuximab se debe administrar en una perfusión intravenosa.

Siltuximab fue designado medicamento huérfano para el tratamiento de la enfermedad de Castleman.

### Farmacología

Siltuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que forma complejos estables, de gran afinidad con las formas solubles de la IL-6 humana. Siltuximab impide la unión de la IL-6 humana tanto a los receptores solubles como a los receptores de membrana de la IL-6 (IL-6R). La IL-6 es una citocina pleiotrópica proinflamatoria producida por diversos tipos celulares y se cree que desempeña un papel esencial en la proliferación de células plasmáticas y las manifestaciones sistémicas de los pacientes con Enfermedad de Castleman (21, 22).

### Eficacia

La eficacia de siltuximab en el tratamiento de la ECM está basada fundamentalmente en tres estudios (Estudios CNTO328MCD2001, C0328T03 y CNTO328MCD2002) (21, 22).

El estudio C0328T03 fue un estudio fase I, abierto, no aleatorizado, de búsqueda de dosis. La población de este estudio incluyó pacientes con linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y enfermedad de Castleman. El total de pacientes del estudio fue de 67, de los cuales 37 pacientes fueron con enfermedad de Castleman. Los pacientes fueron asignados a 8 cohortes con diferentes dosis y pautas de administración. La dosis de siltuximab de 11 mg/kg cada 3 semanas fue seleccionada entre las dosis ensayadas para el estudio pivotal. La elección de esta dosis se basó en la supresión de los niveles de proteína C reactiva (PCR) por debajo del umbral de 1 mg (22,23).

#### Estudio CNTO328MCD2001

Este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fue el estudio principal de la solicitud de autorización de comercialización (22, 24).

La población reclutada en el ensayo consistió en pacientes con ECM confirmada mediante una revisión patológica central. Los pacientes debían poseer un estado funcional según la escala ECOG no superior a 2 y una dosis máxima de esteroides equivalente a 1 mg/kg/día de prednisona que no hubiese aumentado durante las 4 semanas previas a la aleatorización. El estudio excluyó pacientes positivos a HIV o HHV-8, pacientes con lesiones cutáneas como única manifestación medible de la ECM, y pacientes con linfomas previos y exposición previa a fármacos relacionados con la IL-6. No se permitió el uso concomitante de terapias antitumorales con el fin de tratar la ECM, anti-TNF $\alpha$ , inmunosupresores (a excepción de lo

ya comentado sobre los esteroides) ni agentes estimulantes de eritropoyetina. Los sujetos reclutados en este estudio pudieron haber recibido terapia previa para la ECM.

Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir siltuximab (11 mg/kg) o placebo cada tres semanas. La aleatorización fue estratificada por el uso de esteroides a nivel basal. No se permitieron incrementos o reducciones de dosis de siltuximab.

La variable primaria del estudio fue la respuesta tumoral y sintomática duradera, medida por un comité independiente en la población por intención de tratar (ITT). Dicha variable se definió como el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta parcial (RP) (diminución  $\geq 50\%$  de la suma de los diámetros de las lesiones junto con una estabilización de la sintomatología asociada a la enfermedad) o respuesta completa (RC) (desaparición completa de las lesiones y resolución de la sintomatología atribuida a la ECM) sostenida durante al menos 18 semanas en ambos casos.

Como variables secundarias se incluyeron la duración de la respuesta sintomática y tumoral, tasa de respuesta tumoral, tiempo hasta el fallo del tratamiento, cambios en la hemoglobina, discontinuación del uso de esteroides, respuesta sintomática, supervivencia global (SG), tiempo hasta la respuesta duradera tumoral y sintomática y datos de calidad de vida.

Se calcularon un total de 78 pacientes con el fin de poder demostrar una diferencia del 25% entre siltuximab y placebo en la variable principal con un nivel de significancia bilateral del 5% y un poder del 80%.

Un total de 79 pacientes recibieron tratamiento (53 en la rama de siltuximab y 26 en placebo). Ningún paciente fue excluido del análisis principal.

De acuerdo a las características basales de los pacientes, la mediana de edad estuvo en los 48 años, siendo el 95% de los pacientes menor de 65. El 40 % de los sujetos fueron de raza blanca. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentó un estado funcional según ECOG de 1. En cuanto al tipo histológico, la mayoría presentaba un subtipo mixto (44%) seguido por el hialino (33%) y el plasmacítico (23%). Todos los pacientes tuvieron sintomatología asociada a la ECM a la entrada en el estudio. Un 39% de los pacientes experimentaban 6 ó más síntomas asociados a la ECM.

Ningún paciente había recibido trasplante autólogo, mientras que el 58% de los sujetos hubo recibido terapia sistémica previa. Un 25% de los pacientes había sido tratado con 2 o más regímenes previos. Entre los agentes previamente utilizados y conocidos (n=46; 58% de la población ITT) se incluyeron entre otros: corticosteroides (n=43; 93.5%) ciclofosfamida (n=23; 50%) y vincristina (n=12; 26,1%). Ningún paciente obtuvo RC con los tratamientos previos. El porcentaje de RP para los pacientes aleatorizados a placebo y siltuximab con los tratamientos anteriores fue del 17,6% y 34,5% respectivamente.

En cuanto a los resultados del estudio, un 34% de los pacientes en el grupo tratado con siltuximab alcanzaron la variable principal del estudio (respuesta tumoral y sintomática duradera medida por comité independiente). Ningún paciente (0%) en el grupo tratado con placebo alcanzó la variable principal [p=0,0012; IC95% (11,1-54,8)]. El análisis de sensibilidad realizado con los resultados de la variable principal medida por los propios investigadores señalaron una diferencia aún mayor (45,3% vs. 0% siltuximab y placebo respectivamente).

Las variables secundarias mostraron los siguientes valores para siltuximab y placebo respectivamente:

- Tasa de respuesta tumoral (RC+RP): 37,7% vs 3,8% (p=0,0022)
- Tiempo hasta fallo de tratamiento: No alcanzado vs 134 días (p=0,0084)

- Incremento de hemoglobina  $\geq 15$  g/L a la 13ª semana: 19/31 pacientes (61,3%) vs 0/11 pacientes (0%) (p=0,0002)
- Discontinuación de corticosteroides: 4 de 13 pacientes (30,8%) vs 1 de 9 (11,1%) (p=0,3602)
- Duración de la respuesta tumoral: 356 vs 70 días
- Respuesta sintomática duradera: 30 de 53 pacientes (56,6%) vs 5 de 26 (19,2%) (p=0,0018)
- Respuesta sintomática duradera y completa: 13 de 53 pacientes (24,5%) vs 0 de 26 (0%) (p=0,0037)

La supervivencia al año fue del 100% para los pacientes tratados con siltuximab y del 92% para los tratados con placebo. Debido al momento en el que se realizó el análisis, los datos no se consideran maduros.

En los tres cuestionarios de calidad de vida utilizados, se encontraron diferencias significativas a favor de siltuximab en dos de ellos (FACIT-F y SF-36 MCS). En el cuestionario MCD-SS solo se hallaron diferencias numéricas a favor de siltuximab.

En relación a los análisis de subgrupos según la definición de la variable primaria, la mayoría mostraron un efecto consistente. Tan sólo el subgrupo de pacientes con ECM de tipo hialino, mostró resultados discordantes, ya que no se observó ninguna respuesta ni en el grupo tratado con siltuximab ni en el grupo tratado con placebo (en este mismo subgrupo, usando la definición de la variable principal pero a criterio del investigador, se observaron unas tasas de respuesta del 16,7% en el brazo de siltuximab frente al 0% en el brazo de placebo). No obstante, el análisis de las variables secundarias indicaron una tendencia favorable a siltuximab en el subgrupo hialino (respuesta tumoral 22,2% siltuximab vs 0% placebo; respuesta sintomática duradera 33,3% vs 12,5%; incremento de hemoglobina hasta 15 g/L 42,9% vs 0%).

En un análisis de sensibilidad para determinar el posible sesgo del tratamiento previo recibido por los pacientes, no se observó diferencias entre grupos en cuanto a la variable principal medida por el investigador (48,3% vs 41,7%; porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta tumoral y sintomática duradera según el investigador en pretratados y no pretratados respectivamente). Ningún paciente en el grupo de placebo logró respuesta. Resultados similares fueron obtenidos en función del uso de corticosteroides a nivel basal.

Un grupo de 13 pacientes inicialmente aleatorizados al grupo placebo fueron tratados con siltuximab después de la rotura del ciego del estudio. Solo un paciente de estos 13 (7,7%) alcanzó la variable primaria medida por el comité independiente. Según el análisis de los investigadores de la variable principal, 3 pacientes (23,1%) lograron la respuesta tumoral y sintomática duradera. En estos dos análisis no se observó ninguna respuesta completa.

#### Estudio CNTO328MCD2002

Se trata de un estudio fase II, abierto, multicéntrico, no aleatorizado, que a fecha de elaboración de este IPT se encuentra no finalizado. El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad del tratamiento con siltuximab de los pacientes previamente reclutados en el estudio C0328T03 y que no hubiesen progresado. El estudio también incluye variables de eficacia (duración de la estabilización de la enfermedad y SG). Los pacientes son tratados hasta que progresen, no toleren o esté disponible comercialmente el medicamento en su país. Hasta la fecha, 19 pacientes con RC, RP o enfermedad estable (EE) han sido reclutados en este estudio. Los 19 pacientes (100%) han sido tratados más de 3 años y un 73,7% más de 4 años. Del total de pacientes 1 ha sido tratado durante 7 años. A fecha de elaboración del Informe de Evaluación Pública de la EMA, y con una mediana de seguimiento de 5,1 años los 19 pacientes (100%) continuaban vivos (22).

## Seguridad

La evaluación de la seguridad de siltuximab incluye 3 estudios en monoterapia en ECM (n=103), 7 estudios en monoterapia en diversas patologías (n=365) y 4 estudios en combinación en mieloma múltiple (n=285) (22).

De los 103 pacientes tratados con siltuximab en ECM, 82 fueron tratados con la dosis de 11 mg/kg cada 3 semanas.

En el estudio pivotal del dossier de registro, la mediana del número de perfusiones completadas de siltuximab fue de 19 (rango 1-50). La mediana de duración del tratamiento fue de 375 días (rango 1-1031). La mediana de la intensidad de la dosis fue de 11,06 mg/kg/perfusión.

Los acontecimientos adversos (AAs) más frecuentemente descritos en el estudio pivotal para siltuximab en relación con el grupo placebo fueron respectivamente: dolor abdominal (15,1% vs 3,8%) estreñimiento (11,3% vs 3,8%) vómitos (11,3% vs 7,7%) prurito (41,5% vs 11,5%) infección respiratoria del tracto superior (35,8% vs 15,4%) rash maculo-papular (34% vs 11,5%) rash (13,2% vs 3,8%) eccema (9,4% vs 0%) nasofaringitis (15,1% vs 3,8%) hiperpigmentación cutánea (9,4% vs 0%) sudoración nocturna (17% vs 11,5%) edema periférico (32,11% vs 23,1%) malestar (28,3% vs 19,2%) edema localizado (20,8% vs 3,8%) edema generalizado (13,2% vs 7,7%) edema facial (11,3% vs 0%) pirexia (11,3% vs 7,7%) hiperuricemia (13,2% vs 0%) hipertrigliceridemia (11,3% vs 0%) hipokalemia (11,3% vs 0%) trombocitopenia (15,1% vs 3,8%) neutropenia (13,2% vs 7,7%) incremento de peso (20,8% vs 0%) neuropatía periférica sensorial (24,5% vs 19,2%) mareos (11,3% vs 7,7%) dolor de cabeza (11,3% vs 3,8%) trastornos renales y urinarios (17% vs 7,7%) y trastornos vasculares (15,1% vs 3,8%).

Los AAs grado 3 o superiores en el estudio pivotal fueron menos frecuentes en el grupo tratado con siltuximab respecto al grupo placebo (47% vs 54%).

Los acontecimientos adversos graves (AAGs) en el estudio principal fueron más frecuentes en el grupo de siltuximab (23% vs 19%). Respecto a las muertes en el estudio pivotal, hubo 2 pacientes (4%) que fallecieron en el grupo de siltuximab debido a progresión de la enfermedad y 4 pacientes (15%) en el grupo de placebo, de los cuales todos menos uno fue por progresión tumoral.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes notificadas en los estudios clínicos con ECM fueron las infecciones (incluyendo las infecciones de las vías respiratorias altas), el prurito y el exantema maculo-papular, que ocurrieron en > 20% de los pacientes tratados con siltuximab. La RAM más grave asociada al uso de siltuximab fue la reacción anafiláctica (5%).

Con respecto a las discontinuaciones en el estudio pivotal, un 42% vs 77% en el grupo de siltuximab y placebo respectivamente, abandonaron prematuramente el tratamiento. Solo un paciente en cada grupo del estudio abandonó a causa de la toxicidad. No se permitieron por protocolo, modificaciones de dosis. Las interrupciones fueron mayores en el grupo de siltuximab (28% vs 19%).

## DISCUSIÓN

Siltuximab es el primer tratamiento farmacológico autorizado en Europa para el tratamiento de la ECM no asociada a infección por VIH o HVH-8. Los datos disponibles demuestran un efecto antitumoral y un efecto sintomático duraderos en pacientes con ECM no asociada a VIH o HVH-8.

Analizando los resultados del estudio principal en profundidad, llama la atención la falta de respuestas tumorales y sintomatológicas duraderas (según criterio del comité independiente encargado de la evaluación de la variable primaria) en el subgrupo histológico

hialino. Se desconoce a priori la causa de ausencia de respuestas según la definición de la variable principal en este subtipo de pacientes y no parece ser debido a un bajo tamaño de muestra, ya que otros subgrupos con menor número de pacientes aún (p.ej. subtipo plasmacítico) si objetivó respuesta en la variable principal. Lo que sí parece claro, es que pese a existir cierto grado de actividad antitumoral (Tasa de respuesta tumoral 22,2% vs 0% siltuximab y placebo respectivamente) sintomatológica (respuesta sintomática duradera 33,3% vs 12,5% siltuximab y placebo respectivamente) y de aumento de la hemoglobina (incremento de al menos 15 g/L 42,9% vs 0% siltuximab y placebo respectivamente) la actividad de siltuximab es sensiblemente menor que en el resto en los otros dos subtipos histológicos, plasmacítico y mixto. Pese a ello y reconociendo este hecho, no es razonable restringir su uso en esta población, ya que sí que existe beneficio asociado a su uso. Beneficio también sugerido en el estudio de búsqueda de dosis C0328T03 (tasa de respuesta tumoral 31,3%).

Otra de las principales incertidumbres es la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento con siltuximab. Si bien, el tratamiento es en general aceptablemente bien tolerado, en parte debido a la mejora en la sintomatología asociada a la enfermedad y al aumento en la hemoglobina, se desconoce su tolerabilidad a más largo plazo y el impacto que en última instancia tendrá sobre la expectativa de vida de los pacientes. A este respecto, según consta en el EPAR (22), la compañía deberá presentar los datos del estudio C0328MCD2002 junto con datos actualizados de supervivencia para el estudio pivotal el 31 de agosto de 2017. Igualmente, se deben remitir actualizaciones periódicas de informes de seguridad. Por último pero no menos importante, la compañía llevará a cabo un registro de pacientes con enfermedad de Castleman que sean candidatos a recibir siltuximab o estén recibiendo tratamiento con el mismo. Este registro incluirá hasta 100 pacientes o 5 años, lo primero en lograrse.

En relación a la dosis utilizada y finalmente autorizada (11 mg/kg) no existe una clara correlación entre los niveles de interleukina 6 (IL6), proteína C reactiva (PCR) y la elección de la dosis según su mecanismo de acción. En otras palabras, los datos disponibles no parecen señalar que los niveles de PCR o de IL6 puedan ser utilizados como biomarcadores a la hora de analizar o explorar un mayor beneficio en los pacientes. Se desconoce por tanto si dosis mayores de siltuximab lograrían un mayor beneficio, ya que la elección de la dosis de 11 mg/kg se basó en la supresión de los niveles de proteína C reactiva (PCR) por debajo del umbral de 1 mg.

Con respecto a las alternativas terapéuticas disponibles, estas son limitadas y el beneficio no parece estar sólidamente demostrado. Tan solo la escisión quirúrgica parece ser curativa en aquellos pacientes con afectación unicéntrica, si bien el carácter diseminado de la variante multicéntrica suele imposibilitar esta opción.

Desde un punto de vista farmacológico, hasta la fecha se han venido utilizando diferentes tratamientos avalados por pequeñas series de casos tratados con distintos regímenes (solos o en combinación) de corticoides, quimioterápicos, inmunomoduladores en general y, más recientemente, anticuerpos monoclonales (6, 12-19).

El uso de corticoesteroides puede ser útil a corto plazo en el alivio de los síntomas, aunque no parecen efectivos en el control de la enfermedad a más largo plazo. La evidencia de su uso, pese a ser el tratamiento de primera elección en la práctica clínica, parece estar basada, en aproximadamente unos 21 casos de ECM cuyo tratamiento consistió en el uso de corticoesteroides únicamente (25-28).

En relación a la quimioterapia, la literatura existente es relativamente escasa y poco concluyente. Etopósido o vinblastina en monoterapia pueden mejorar la sintomatología sistémica, aunque la mayor parte de la poca evidencia disponible proviene de casos asociados a VIH o HVH-8 (29). Otros estudios han analizado de

manera retrospectiva series de casos de pacientes con ECM VIH negativa, siendo los regímenes de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) y ciclofosfamida, vincristina y prednisona (COP) los más frecuentemente descritos en la literatura (30). En cualquier caso, las respuestas a la quimioterapia suelen ser de corta duración y limitadas al uso de la misma, el cual no es prolongado debido a su toxicidad.

El uso de rituximab en la ECM supuso un punto de inflexión en el tratamiento de esta patología, si bien su uso parece circunscribirse mayoritariamente a la variante asociada al herpesvirus del sarcoma de Kaposi en pacientes con VIH (31,32) o HVH-8 positivo (33). La experiencia publicada de rituximab en ECM no asociada a VIH o HVH-8 se limita a casos aislados, sin que exista un cuerpo de evidencia suficiente que lo soporte (34-35). Por tanto, y a pesar de ser una opción atractiva, la escasez de datos en esta población imposibilita alcanzar conclusiones claras sobre su eficacia en pacientes candidatos a ser tratados con siltuximab.

Otro de los tratamientos que ha sido utilizado en la ECM es el tocilizumab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas. En Europa la indicación aprobada por la Comisión Europea se limita al tratamiento de la artritis reumatoide, si bien en Japón también está autorizado para el tratamiento de la sintomatología asociada a la ECM (20). La autorización en ECM se basó en el estudio de Nishimoto et al. (19). Fue un estudio multicéntrico, prospectivo en el que 28 pacientes fueron tratados con 8 mg/kg de tocilizumab cada dos semanas durante 16 semanas. La variable principal del estudio consistió en la determinación de PCR, hemoglobina, albúmina y sintomatología asociada a la enfermedad. Todos los pacientes presentaron ECM con histología plasmácica. 2 de los pacientes fueron positivos para HHV-8. Los niveles de PCR fueron normalizados en el 71,4% de los pacientes. La mayoría de los pacientes que presentaban anemia a nivel basal incrementaron su hemoglobina hasta 12 g/L. La fatiga medida mediante una escala visual analógica fue también estadísticamente mejorada. Otros parámetros como la hepatosplenomegalia o trastornos cutáneos fueron mejorados en el 36,4% de los pacientes. El 73,3% de los pacientes que al inicio del estudio requerían el uso de esteroides discontinuaron su uso o redujeron la dosis. En cuanto a tasa de respuesta tumoral, esta fue medida como el cambio en la longitud del eje corto de los ganglios con inflamación. Sobre una media a la basal de 13,5 mm, tras 1 año de tratamiento se redujo hasta una media de 8,6 mm. La comparación de estos resultados con los obtenidos por siltuximab, puede introducir importantes sesgos en las conclusiones de este ejercicio, debido especialmente a las diferencias en el diseño de ambos estudios. En el caso de siltuximab, el estudio fue doble ciego, aleatorizado y controlado con un grupo placebo, mientras que en el estudio del tocilizumab, se trata de un solo brazo y con una evaluación de la respuesta efectuada por los propios investigadores. Pese a ello y la diferencia en tamaño de muestra, si se centra la atención en aquellas variables menos propensas a sesgos de interpretación, como serían los valores de laboratorio, encontramos que ambos fármacos disminuyen la anemia asociada a la enfermedad, aumentan la concentración de albúmina sérica y normalizan los niveles de PCR. En cuanto a los síntomas asociados a la ECM, el estudio de Nishimoto no ofrece datos a este respecto. Siltuximab logró una respuesta duradera (> 18 semanas) de la sintomatología en el 57% de los pacientes. Por último, la tasa de respuesta antitumoral, aún medida de diferente manera, mostró un 30% de reducción en el caso de tocilizumab frente a una tasa de respuesta del 38% para siltuximab (reducción de al menos un 50% en la suma del producto de los diámetros de las lesiones índice).

A la vista de las diferencias de los estudios y de los distintos diseños empleados, parece imposible asumir conclusiones respecto a

la comparabilidad de ambos tratamientos, si bien, la mejor metodología utilizada en el estudio del siltuximab permite recomendar su uso en la población con ECM no asociada a VIH y HVH-8.

Por último, deberán determinarse criterios de interrupción del tratamiento en caso de que no se produzca respuesta o haya progresión tumoral y/o sintomática tras una respuesta inicial.

## CONCLUSIÓN

Siltuximab ha mostrado ser eficaz en términos de respuesta tumoral y mejoría sintomática en pacientes adultos con ECM no asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el herpesvirus humano-8 (HVH-8).

Los resultados en pacientes con ECM del subtipo hialino-vascular sugieren que tanto la tasa de respuesta como su duración podría ser sensiblemente menor, si bien no hay, de momento, razones de peso para restringir su utilización en función del tipo histológico.

No es posible establecer comparaciones con otros tratamientos utilizados en la práctica clínica en ECM (rituximab, tocilizumab) si bien la calidad de los datos es mayor en el caso de siltuximab, por lo que podría considerarse tratamiento de elección.

Deberán determinarse, según juicio clínico, criterios de retirada en ausencia de respuesta tras el inicio del tratamiento o tras progresión de la enfermedad (tumoral y/o sintomática).

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Tras la decisión de financiación y precio, no se han identificado aspectos que puedan modificar el posicionamiento de siltuximab.*

## REFERENCIAS

1. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C. Cabot. *New Engl J Med.* 1954; 251(10):396-400.
2. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer.* 1999; 85(3):706-717.
3. Van Rhee F, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2010; 8(7):486-498.
4. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;69:86-90.
5. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood.* 2014 May 8; 123(19):2924-33.
6. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgibin/index.php>. Acceso Octubre 2014.
7. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol.* 2005; 129(1):3-17.
8. Dispenzieri A. Castleman disease. *Cancer Treat Res.* 2008; 142:293-330.

9. Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(4):236–246.
10. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol* 2012; 87(11):997-1002.
11. Waterston A, Bower M. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta Oncol* 2004;43(8):698-704
12. Pavlidis NA, Skopouli FN, Bai MC, Bourantas CL. A successfully treated case of multicentric angiofollicular hyperplasia with oral chemotherapy (Castleman's disease). *Med Pediatr Oncol*. 1990; 18(4):333-335.
13. Bollen J, Polstra A, Van Der Kuyl A, Weel J, Noorduyt L, et al. Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma in a cyclosporin treated, HIV-1 negative patient: case report. *BMC Blood Disord*. 2003; 3(1):1-5.
14. Iyonaga K, Ichikado K, Muranaka H, Fujii K, Yamaguchi T et al. Multicentric Castleman's disease manifesting in the lung: clinical, radiographic, and pathologic findings and successful treatment with corticosteroid and cyclophosphamide. *Intern Med*. 2003; 42(2):182-186.
15. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman's disease and the role of radiotherapy. *Cancer*. 2001; 92(3):670-676.
16. Munoz J, Naing A, Ming Qi, Kurzrock R. Cutaneous Castleman disease. *British Journal of Haematology*.2012; 157,652.
17. Fajgenbaum D, Rosenbach M, van Rhee F, Nasir A, Reutter J. Eruptive cherry hemangiomas associated with multicentric Castleman disease: a case report and diagnostic clue. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(2):204-208.
18. Ide M, Kawachi Y, Izumi Y, Kasagi K, Ogino T. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *Eur J Haematol*. 2006; 76(2):119-123.
19. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*. 2005b; 106(8):2627-2632.
20. Informe de la Agencia Japonesa de Medicamentos para tocilizumab. Disponible en: [http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/drugs/actemra\\_apr2008\\_e.pdf](http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/drugs/actemra_apr2008_e.pdf) (acceso octubre 2014).
21. Ficha técnica de Sylvant. Disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR - Product\\_Information/human/003708/WC500169010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product_Information/human/003708/WC500169010.pdf) (acceso octubre 2014).
22. Informe público de evaluación. Disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public\\_assessment\\_report/human/003708/WC500169012.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public_assessment_report/human/003708/WC500169012.pdf) (acceso octubre 2014).
23. Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, et al. A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3659–70.
24. Van Rhee F, Wong RS, Munshi N, Rossi JF, Ke XY, Fosså A et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Aug; 15(9):966-74.
25. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*. 1998; 128(8):657-662.
26. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, et al. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol*. 1985;3(9):1202-1216
27. Summerfield GP, Taylor W, Bellingham AJ, et al. Hyaline-vascular variant of angiofollicular lymph node hyperplasia with systemic manifestations and response to corticosteroids. *J Clin Pathol*. 1983; 36(9):1005-1011.
28. Park JB, Hwang JH, Kim H, et al. Castleman disease presenting with jaundice: a case with the multicentric hyaline vascular variant. *Korean J Intern Med*. 2007;22(2):113-117
29. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, Cacoub P, Welker Y, Cadranet J et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS*. 1996 Jan; 10(1):61-7.
30. Zhu SH, Yu YH, Zhang Y, Sun JJ, Han DL, Li J. Clinical features and outcome of patients with HIV-negative multicentric Castleman's disease treated with combination chemotherapy: a report on 10 patients. *Med Oncol*. 2013 Mar; 30(1):492.
31. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2481–86.
32. Hoffmann C, Schmid H, Müller M, Teutsch C, van Lunzen J, Esser S, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2011 Sep 29; 118(13):3499-503.
33. Marietta M, Pozzi S, Luppi M, et al. Acquired haemophilia in HIV negative, HHV-8 positive multicentric Castleman's disease: a case report. *Eur J Haematol* 2003; 70: 181–82
34. Ocio EM, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M, et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol* 2005; 78: 302–05.
35. Ide M, Kawachi Y, Izumi Y, et al. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *Eur J Haematol*. 2006; 76(2):119-123.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Programa de Evaluación, Seguimiento y Financiación de Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad del CatSalut**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Federación Española de Enfermedades Raras han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.



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

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) 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%.

El porcentaje de pacientes con estadio avanzado se sitúa en torno a un 15% de los pacientes diagnosticados de melanoma (3-5). 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).

### NIVOLUMAB (OPDIVO®)

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

Opdivo® se presenta como un concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión.

La dosis recomendada de Opdivo® es 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 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

Nivolumab 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 nivolumab en el tratamiento del melanoma avanzado se basa fundamentalmente en los estudios CheckMate066 y CheckMate037 (7).

#### Estudio CheckMate066 (7,8)

Es un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego en el que pacientes sin tratamiento previo fueron aleatorizados a recibir nivolumab o dacarbazina (DTIC).

Los pacientes fueron estratificados según expresión de PD-L1 (positiva vs negativa/indeterminada) y extensión de la enfermedad metastásica (M0/M1a/M1b vs M1c).

Se incluyeron pacientes con estado funcional según ECOG de 0 y 1, con melanoma en estadio III no reseccable o IV que no hubiesen recibido tratamiento previo, a excepción de terapia adyuvante completada al menos 6 semanas antes de la aleatorización. Se excluyeron a los pacientes con estado mutacional positivo o desconocido para BRAF, a aquellos con metástasis cerebrales (salvo los que hubiesen sido tratados y no presentasen evidencia de progresión), metástasis leptomeníngeas y pacientes con enfermedad autoinmune activa y melanoma ocular.

Nivolumab fue administrado a 3 mg/kg cada 2 semanas y DTIC a 1000 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. El tratamiento continuó mientras se observó beneficio clínico o hasta tolerabilidad inaceptable. El tratamiento después de la progresión de la enfermedad se permitió para pacientes que habían obtenido beneficio clínico y no habían sufrido eventos adversos importantes relacionados con el medicamento del ensayo de acuerdo al criterio del investigador.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG). La supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta (TRO) según criterios RECIST 1.1 y la expresión de PDL-1 como factor predictivo de supervivencia global fueron las principales variables secundarias.

Un total de 418 pacientes fueron aleatorizados en el estudio entre enero de 2013 y febrero de 2014. 210 pacientes en el grupo de nivolumab y 208 en el de DTIC.

Las características basales de los pacientes fueron similares en los dos grupos de pacientes. La mediana de la edad fue 65 años (rango: 18-87). El 59% de los pacientes fueron varones y el 99,5% de raza blanca. La mayoría de pacientes tenían un estado funcional según ECOG de 0 (64%) ó 1 (34%). El 61% de los pacientes presentaban un estadio M1c de la enfermedad en el momento de incorporarse al estudio. El 74% de los pacientes tenía melanoma cutáneo y el 11% melanoma mucoso. El 35% de los pacientes presentaban melanoma con expresión de PD-L1 positiva. El 16% de pacientes habían recibido tratamiento adyuvante previo: el tratamiento adyuvante más común fue interferón (9%). El 4% de los pacientes tenía historia de metástasis cerebrales y el 37% de los pacientes tenían un nivel de LDH basal superior al límite superior de la normalidad en el momento de incorporarse al estudio.

El estudio se interrumpió prematuramente tras un análisis intermedio no pre-especificado. Como consecuencia del mayor número de muertes observado en el grupo control por un comité de

monitorización independiente de los datos (110 eventos de muerte) se decidió permitir el tratamiento con nivolumab a los pacientes alojados en el brazo de DTIC (julio 2014). Este análisis de SG ofreció un HR de 0,46 (IC 95% 0,31-0,69) y una mediana de SG de 10,8 meses para DTIC y no alcanzada para nivolumab. En un análisis posterior con 146 muertes el HR fue de 0,42 (IC95% 0,25-0,73) con una mediana de SG de 10,8 meses para DTIC y no alcanzada para nivolumab y supervivencia global al año del 73% en el brazo de nivolumab y 42% para DTIC (datos obtenidos antes del cruce de pacientes) (ver tabla 1). Un 30% de los pacientes en el grupo de nivolumab recibió tratamiento subsecuente a nivolumab, mientras que ese porcentaje fue del 55% en el grupo de DTIC. En enero de 2015, un 22% de los pacientes del grupo control habían cambiado a tratamiento con nivolumab. Después de la finalización del estudio, 30% de los pacientes de nivolumab y 55% del grupo control recibieron tratamiento sistémico, el más frecuente ipilimumab (21,4% y 38% en ambos grupos respectivamente).

El beneficio en SG observado fue generalmente consistente en todos los subgrupos de pacientes estudiados, incluyendo estado funcional ECOG, estadio M1c, historia de metástasis cerebrales y nivel de LDH basal. Se observó beneficio en la supervivencia independientemente de la expresión de PD-L1 (HR 0,30 y 0,48 PD-L1+ y PD-L1- respectivamente).

Se espera una actualización de los datos de SG para finales de 2015.

**Tabla 1: Principales datos de eficacia del estudio CheckMate 066**

	nivolumab (n = 210)	dacarbacina (n = 208)
<b>Supervivencia global</b>		
Eventos	50 (23,8)	96 (46,2)
Tasa de riesgo		0,42
IC 99,79%		(0,25; 0,73)
IC 95%		(0,30; 0,60)
p-valor		< 0,0001
Mediana (IC 95%)	No alcanzada	10,8 (9,33; 12,09)
Tasa (IC 95%)		
A 6 meses	84,1 (78,3; 88,5)	71,8 (64,9; 77,6)
A 12 meses	72,9 (65,5; 78,9)	42,1 (33,0; 50,9)
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Eventos	108 (51,4)	163 (78,4)
Tasa de riesgo		0,43
IC 95%		(0,34; 0,56)
p-valor		< 0,0001
Mediana (IC 95%)	5, (3,48; 10,81)	2,2 (2,10; 2,40)
Tasa (IC 95%)		
A 6 meses	48,0 (40,8; 54,9)	18,5 (13,1; 24,6)
A 12 meses	41,8 (34,0; 49,3)	NA
<b>Respuesta objetiva confirmada</b>	84 (40,0%)	29 (13,9%)
IC 95%	(33,3;47,0)	(9,5;19,4)
Odds ratio (IC 95%)		4,06 (2,52;6,54)
p-valor		< 0,0001
Respuesta completa (RC)	16 (7,6%)	2 (1,0%)
Respuesta parcial (RP)	68 (32,4%)	27 (13,0%)
Enfermedad estable (EE)	35 (16,7%)	46 (22,1%)
<b>Mediana de la duración de la respuesta</b>		
Meses (rango)	No alcanzado (0 <sup>+</sup> -12,5 <sup>+</sup> )	6,0 (1,1-10,0 <sup>+</sup> )
<b>Mediana del tiempo hasta respuesta</b>		
Meses (rango)	2,1 (1,2-7,6)	2,1 (1,8-3,6)

"+" indica una observación censurada.

Los resultados en términos de SLP muestran un HR de 0,43 (IC95% 0,34-0,56) con unas medianas de 5 y 2,2 meses para nivolumab y DTIC respectivamente.

La TRO fue del 40% para los pacientes tratados con nivolumab y del 14% para el grupo de DTIC. No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta en el grupo de nivolumab, siendo de 6 meses para DTIC. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de

2,1 meses para ambos tratamientos. De los 54 pacientes tratados con nivolumab más allá de la progresión, 17 (8,1%) mostraron una reducción del 30% o más de las lesiones diana, representando respuestas no convencionales, ya descritas con tratamientos de inmunoterapia.

#### Estudio CheckMate037 (7,9)

Es un ensayo de fase 3, aleatorizado y abierto que se encuentra, a fecha de realización de este informe, todavía activo. El ensayo incluyó pacientes adultos que habían progresado a ipilimumab y también a inhibidores BRAF en aquellos que presentaban la mutación BRAFV600 positiva.

Un total de 405 pacientes fueron aleatorizados desde diciembre de 2012 hasta enero de 2014 para recibir nivolumab en proporción 2:1 (n = 272) o quimioterapia (n = 133) que consistía en carboplatino/paclitaxel (AUC 6 / 175 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas) o dacarbazina (1.000 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas). La aleatorización se estratificó por estado mutacional BRAF, expresión de PD-L1 y la mejor respuesta previa a ipilimumab. A los pacientes del grupo control, y según protocolo, no se les permite el cruce al grupo de nivolumab ni el tratamiento más allá de la progresión.

Se excluyeron del ensayo los pacientes con metástasis cerebrales activas o leptomenígeas, enfermedad autoinmune activa, melanoma ocular o un antecedente conocido de reacciones adversas relacionadas con ipilimumab de grado elevado (Grado 4 según los CTCAE v4.0), salvo en el caso de náuseas, astenia, reacciones a la perfusión o endocrinopatías que se habían resuelto.

El tratamiento después de la progresión de la enfermedad se permitió para pacientes que habían obtenido beneficio clínico y no habían sufrido eventos adversos importantes relacionados con el medicamento del ensayo de acuerdo al criterio del investigador.

El estudio presenta dos co-variables primarias, la TRO en los primeros 120 pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses y la SG en el total de la población del estudio. Como principales variables secundarias se incluyen la SLP y la TRO en toda la población y su relación con expresión de PDL-1.

La mediana de edad fue 60 años (rango: 23-88). El 64% de los pacientes fueron varones y el 98% de raza blanca. El estado funcional ECOG fue de 0 para el 61% de los pacientes y de 1 para el 39% de los pacientes. La mayoría (75%) de los pacientes presentaba un estadio M1c de la enfermedad en el momento de incorporarse al estudio. El 73% de los pacientes tenía melanoma cutáneo y el 10% melanoma de mucosas. El número de tratamientos sistémicos previos que habían recibido fue 1 para un 27% de los pacientes, 2 para un 51% de los pacientes y > 2 para un 21% de los pacientes. Un 22% de los pacientes presentaban la mutación BRAF positiva y un 50% de los pacientes fueron considerados PD-L1 positivo. El 64% de los pacientes no tuvieron beneficio clínico previo (RC/RP o EE) con ipilimumab. Las características basales fueron similares para ambos grupos de tratamiento excepto para la proporción de pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales (19% y 13% en el grupo de nivolumab y en el grupo de quimioterapia respectivamente) y pacientes con un nivel de LDH basal superior al LSN (51% y 35%, respectivamente).

La TRO en los primeros 120 pacientes fue del 31,7% y del 10,6% en el brazo de nivolumab y quimioterapia respectivamente (ver tabla 2). En cuanto a la otra co-variable, SG, se llevó a cabo un análisis intermedio pre-especificado en diciembre de 2014 con un 70% de los eventos requeridos para el análisis final. El resultado de este análisis no mostró un aumento de la SG asociada al tratamiento con nivolumab (HR 0,93 IC95% 0,68-1,26; medianas 15,5 y 13,7 meses nivolumab y quimioterapia respectivamente), por lo que el comité de revisión recomendó la no paralización del estudio.

**Tabla 2: Resultados de TRO del estudio CheckMate 037**

	nivolumab (n = 120)	quimioterapia (n = 47)
<b>Respuesta Objetiva Confirmada (ROC)</b>	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% CI)	(23,5; 40,8)	(3,5; 23,1)
Respuesta completa (RC)	4 (3,3%)	0
Respuesta parcial (RP)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Enfermedad estable (EE)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
<b>Mediana de la duración de la respuesta</b>		
Meses (rango)	No alcanzada	3,6 (No disponible)
<b>Mediana del tiempo hasta respuesta</b>		
Meses (rango)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

La TRO en toda la población tratada del estudio fue del 25,7% para nivolumab y del 10,8% para el grupo de quimioterapia. Los distintos subgrupos analizados en relación a la TRG mostraron de manera global unos resultados consistentes con el total de la población tratada del estudio, salvo en los subgrupos de pacientes con historia de metástasis cerebrales, en donde el grupo tratado con quimioterapia obtuvo una mayor TRO. La TRO en el subgrupo de pacientes definidos como PD-L1+ fue del 35,1% vs 11,5% (n= 183; nivolumab y quimioterapia respectivamente). En los pacientes PD-L1 negativos la TRO fue del 16% vs 10,6% (n= 178; nivolumab y quimioterapia respectivamente). La TRO en los pacientes con la mutación BRAF positiva (n=79) fue del 19,3% vs 13,6%, nivolumab y quimioterapia respectivamente, y en los pacientes sin mutación BRAF (n=291) fue del 27,5% vs 10% nivolumab y quimioterapia respectivamente.

De los 37 pacientes tratados con nivolumab mas allá de la progresión, en 10 de ellos, obtuvieron una RP (3,7% del total de los tratados con nivolumab).

Los datos de SLP, aun descriptivos, dado que el análisis final de SG todavía no se ha llevado a cabo, señalan un beneficio para los pacientes tratados con nivolumab (HR 0,74 IC95%: 0,57-0,97).

Además, recientemente se han publicado los primeros resultados del estudio de Larkin et al en pacientes sin tratamiento previo. Es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1:1) doble ciego, controlado con comparadores activos, en el que los pacientes podían recibir nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas, la combinación de nivolumab 1mg/kg cada 3 semanas más ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas durante 4 dosis seguido de nivolumab 3mg/kg cada dos semanas para el ciclo 5 en adelante, o bien, ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas durante 4 dosis en pacientes con estadio III irsecable o IV, ECOG 0 ó 1 y sin tratamiento previo. Se excluyeron pacientes con enfermedad autoinmune, melanoma ocular o la presencia de metástasis cerebrales activas.

Los pacientes se estratificaron según status PD-L1, estado mutacional BRAF y estadio metastásico (M0, M1a, M1b vs M1c).

Los pacientes podían continuar con el tratamiento correspondiente a su brazo, más allá de la progresión definida mediante criterios RECIST 1.1, siempre que el investigador valorase beneficio clínico y se tolerase el fármaco.

Las variables principales fueron SG y SLP. Las variables secundarias incluyeron TRO y la expresión de PDL-1 como factor predictivo de eficacia y seguridad.

Se incluyeron 316 pacientes en el grupo de tratamiento con nivolumab, 314 en el grupo de tratamiento de combinación nivolumab con ipilimumab y 315 en el grupo de tratamiento con ipilimumab.

Las características basales se encontraron balanceadas entre los tres grupos: ECOG 1 26,6%; M1c 58%, metástasis cerebrales 3,6%, LDH >LSN 36,1%, BRAF mutado 31,5% PDL-1 positivo 23,6%.

Para la comparación nivolumab vs. ipilimumab, ambos en monoterapia, nivolumab obtiene mayores valores de TRO 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 IC99% 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.

### Seguridad

El perfil de seguridad se basa en aproximadamente 1800 pacientes tratados con nivolumab 3 mg/kg en diferentes indicaciones (7).

Nivolumab se asocia generalmente con reacciones adversas inmunorelacionadas. La mayoría de éstas, incluyendo reacciones graves, se resuelven después de iniciarse un tratamiento médico adecuado o de la suspensión de nivolumab. En este sentido si se emplea inmunosupresión con corticosteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una reducción progresiva de la dosis de al menos 1 mes de duración en cuanto se observe mejoría. Una disminución rápida de la dosis puede provocar un empeoramiento de la reacción adversa. Se debe añadir tratamiento inmunosupresor adicional a lo corticosteroides si, se observa un empeoramiento o no se produce una mejoría.

En los datos agrupados de los dos ensayos fase 3 en melanoma (CheckMate066y CheckMate037), las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) fueron astenia (33%), rash (20%), prurito (18%), diarrea (16%), náuseas (14%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2).

De los 474 pacientes tratados en los dos estudios pivotaes, un 12% presentó al menos un efecto adverso (EA) grado 3-4.

En el estudio de primera línea (CheckMate 066) los EAs graves fueron menos frecuentes en el grupo tratado con nivolumab (31 vs 38%). Por otro lado, en el estudio de pacientes pre-tratados hubo un 53% de pacientes que experimentaron un EAs grave en comparación con un 23,5% en el brazo de quimioterapia. Los EAs graves más frecuentemente informados para nivolumab fueron progresión del melanoma maligno (13,8%) neumonía (2,6%) y dolor de espalda (2,2%).

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

Se han informado casos de neumonitis grave o enfermedad pulmonar intersticial, con el tratamiento con nivolumab, incluyendo casos mortales. En los ensayos CheckMate066y CheckMate037, la incidencia de neumonitis, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, fue 2,3% (11/474), ninguna de ellas de grado 3-4. La mediana hasta su aparición fue de 2,1 meses.

En relación a la diarrea o colitis grave asociada al tratamiento con nivolumab, en los estudios pivotaes, la incidencia de diarrea o colitis fue 16,5% (78/474). La mediana hasta su aparición fue de 1,6 meses.

Respecto a la frecuencia de hepatitis inmunorelacionada, en los ensayos de primera línea y de pacientes pre-tratados, la incidencia de anomalías en las pruebas de función hepática fue 6,8% (32/474). La mediana hasta su aparición fue de 1 mes.

En los ensayos CheckMate066y CheckMate037, la incidencia de nefritis o insuficiencia renal fue 1,9% (9/474). La mediana hasta su aparición fue de 1,6 meses.

Se han observado endocrinopatías graves, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes mellitus, y cetoacidosis diabética asociadas al tratamiento con nivolumab. En los ensayos CheckMate066y CheckMate037, los EAs de esta categoría se describieron en el 11,9% de los pacientes, siendo el único caso grave una insuficiencia suprarrenal grado 3. La incidencia de trastornos en la función tiroidea, incluyendo hipotiroidismo o hipertiroidismo, fue 7,6% (36/474). La mediana hasta su aparición fue de 2,4 meses.

En los dos ensayos fase III del desarrollo en melanoma, la incidencia de erupción cutánea fue 36,1% (171/474). La mediana hasta su aparición fue de 1,4 meses.

Las siguientes reacciones adversas inmunorelacionadas se notificaron en menos del 1% de los pacientes tratados con nivolumab en ensayos clínicos en diversos tipos de tumores: pancreatitis, uveítis, desmielinización, neuropatía autoinmune (incluyendo parálisis de los nervios faciales y del nervio abducente), síndrome de Guillain-Barré, hipopituitarismo y síndrome miasténico.

En el estudio CheckMate066 la frecuencia general de EAs que condujeron a la discontinuación del tratamiento, fue más baja en el grupo de nivolumab que en el grupo de DTIC (6,8% vs 11,7%). En el estudio CheckMate037 la frecuencia general de EAs que provocaron una discontinuación del tratamiento fue también más baja para los pacientes tratados con nivolumab que con la quimioterapia (4,5% vs 10,8%). No obstante la frecuencia de EAs grado 3-4 que condujeron a la discontinuación fue de 4,1% en el grupo del nivolumab frente al 2% en el brazo de quimioterapia.

## DISCUSIÓN

Los resultados de los estudio CheckMate 066 y 037 han sido considerados lo suficientemente relevantes como para conceder una autorización de comercialización de nivolumab en el tratamiento del melanoma metastásico, independientemente de su línea de tratamiento. Ambos estudios ofrecen una clara evidencia de la actividad antitumoral mediada por nivolumab. Esta actividad antitumoral podría estar incluso infraestimada si atendemos al mecanismo de acción del nivolumab y a los fenómenos de pseudoprogresión que han sido descritos con la inmunoterapia (10). Aunque los pacientes incluidos en ambos estudios no fueron evaluados con criterios iRECIST (11), si hubo pacientes que continuaron el tratamiento con nivolumab pese a haber mostrado progresión según criterios RECIST.

Esta actividad antitumoral se traduce en primer término en un retraso en la progresión del tumor frente a la quimioterapia convencional y un aumento de supervivencia en los pacientes tratados con nivolumab en primera línea y a la espera de resultados más concluyentes en líneas posteriores. Si bien los datos de SG del estudio 066 provienen de un análisis intermedio no planificado, con el consiguiente riesgo de sobreestimación del efecto, el análisis posterior con mayor número de eventos, muestra un valor de HR consistente con el primer análisis (0,46 y 0,42). Este hecho junto con las tasas de supervivencia a distintos tiempos (84% vs 72% y 73% vs 42% nivolumab vs DTIC 6 y 12 meses respectivamente) el perfil de las curvas, la congruencia de los distintos análisis de subgrupos y los resultados obtenidos en las variables secundarias, parecen, en conjunto, apoyar la validez de los resultados positivos en SG. Por último, aun asumiendo que las nueve veces que el comité de seguridad evaluó los datos, implicase un sesgo de multiplicidad en la eficacia, la penalización del error tipo I teniendo en cuenta estos análisis hubiese situado el límite del valor de p en 0,00027, lejos del obtenido (0,000085) según O'Brien-Fleming.

En relación a los análisis de subgrupos del estudio 066 en pacientes *naïve*, tanto en términos de SG como de SLP, no se observaron grandes diferencias en ninguno de los subgrupos analizados (PD-L1, extensión de metástasis, edad, ECOG, LDH).

A la hora de contextualizar los datos obtenidos por nivolumab en primera línea de tratamiento, 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 (independientemente del estado mutacional de BRAF) 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.

El resto de alternativas disponibles en pacientes sin tratamiento previo independientemente de la mutación BRAF, incluyen la quimioterapia de combinación carboplatino/paclitaxel, que ha mostrado resultados inferiores a nivolumab, con unas medianas de supervivencia en torno a los 11 meses, tasas de respuesta del 18%, medianas de SLP de unos 4 meses (14) y una SG del 10-12% a los 4 años, y el tratamiento con pembrolizumab, el cual está autorizado en el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Los resultados del estudio KEYNOTE-006 (15) (estudio fase III de pembrolizumab comparado frente a ipilimumab) el cual incluyó 834 pacientes (61%) pacientes *naïve* al tratamiento con ipilimumab pero que reclutó a 302 (36,2%) pacientes con tumores BRAF mutados (151 fueron tratados con inhibidores BRAF/MEK), muestran una mejora en la 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. La tasa de SG a los 12 meses fue del 68,4%. 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%). Pese a que este estudio 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 en el estudio KEYNOTE-006 parecen extrapolables a la dosis de 2 mg/kg (15). 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). Otra característica de este estudio a tener en cuenta a la

hora de la comparación indirecta no ajustada 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.

Analizando la evidencia disponible de nivolumab (CheckMate066) y pembrolizumab en primera línea, 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%) y en el que se incluyen pacientes independientemente del estado mutacional BRAF y no tratados previamente, 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 TRG (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%).

A la vista de todos estos resultados, y asumiendo los riesgos inherentes de las comparaciones indirectas no ajustadas, podría deducirse que nivolumab en pacientes sin tratamientos previos y con ausencia de mutaciones en BRAF podría ofrecer una actividad similar a pembrolizumab 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 el estudio de la combinación de nivolumab e ipilimumab (13) y al contrario de lo que ocurrió en el ensayo CheckMate 066, se incluyeron pacientes con mutación BRAF (n=100; 31,6%) pero sin tratamiento previo. Los resultados en los pacientes BRAF mutado parecen señalar un peor resultado en términos de SLP que en los no mutados [HR 0,77 IC95% (0,54-1,09) vs HR 0,50 IC95% (0,39-0,63) nivolumab respecto a ipilimumab] si bien las características de la muestra no permiten sacar conclusiones definitivas al respecto. Además, los datos de actividad en pacientes BRAF mutado provenientes del estudio CheckMate037 muestran también tanto una menor actividad antitumoral en los pacientes mutados respecto a los no mutados (TRG 19,3% vs 27,5%), como una menor SLP [HR 0,98 IC95% 0,56-1,70) vs HR 0,63 IC95% (0,47-0,85)] aunque debido a las características de la muestra no es posible establecer conclusiones (n=79-86 BRAF mutado vs n=291-319 BRAF no mutado; pacientes pretratados con ipilimumab e iBRAF). Por otro lado el mecanismo de acción de nivolumab es

independiente del estado mutacional de BRAF por lo que a priori no sería esperable que hubiese diferencias en la actividad de nivolumab 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 con (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 (16).

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.

Aunque no se disponen de datos de la actividad del nivolumab en pacientes tratados previamente con iBRAF-MEK, en el caso del pembrolizumab los datos provenientes del estudio KEYNOTE-006 señalan que los pacientes BRAF mutados previamente tratados con inhibidores BRAF, 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.

Centrándonos ahora en el estudio CheckMate037 (pacientes previamente tratados), este estudio 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 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% para 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.

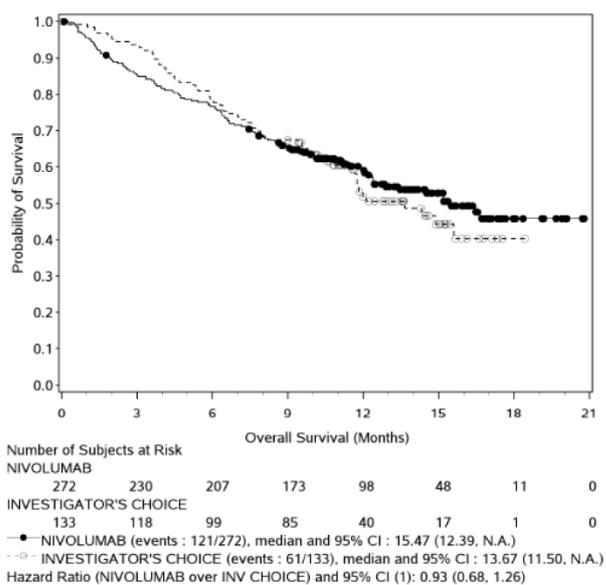
No ha habido un aumento significativo de SG. En relación al análisis intermedio de supervivencia llevado a cabo, llama poderosamente la atención el perfil de las curvas de supervivencia.

En la gráfica 1 podemos observar como durante los 6 primeros meses se aprecian un mayor número de muertes en los pacientes tratados con nivolumab que en los tratados con quimioterapia (22,4% vs 16,5%). Este hecho podría ser debido a una serie de desequilibrios en las características basales y al propio mecanismo de acción de nivolumab. Analizando las curvas de supervivencia del estudio CheckMate066 podemos comprobar cómo las mismas no se

separan hasta los tres meses de tratamiento; efecto que podría ser intrínseco a la inmunoterapia tal y como ocurre igualmente con ipilimumab (estudio CA184024). Este retraso en el inicio de acción hasta los tres meses unidos a la presencia de más pacientes con historia de metástasis cerebrales (19,5% vs. 13,5%) y con niveles elevados de LDH (51,1% vs. 34,6%) en el grupo de nivolumab respecto al de quimioterapia, pudo haber influido en el porcentaje de muertes observado en los primeros meses de tratamiento. En posteriores análisis de sensibilidad llevados a cabo, se puede apreciar que la mayor tasa de mortalidad solo se observa en los tres primeros meses (ver gráfica 2 a continuación) y que tanto la historia de metástasis cerebrales como la LDH influyen en la supervivencia (análisis multivariante HR 2,01 y 1,65 para metástasis cerebrales y LDH basal elevada). Durante los tres primeros meses de tratamiento un 23,6% vs 5,5% de los pacientes con historia de metástasis cerebrales murieron en los brazos de nivolumab y quimioterapia respectivamente. Este porcentaje cambió en los tres meses siguientes, pasando a un 9,5% y un 23,5% para nivolumab y quimioterapia respectivamente. Para los pacientes con LDH elevado la tendencia fue muy similar.

### Gráfica 1: Kaplan-Meier de supervivencia global (CheckMate 037)

Figure 22: Kaplan-Meier plot of OS – Study CA209037 (interim analyses)



Hasta la fecha no ha sido posible identificar factores pronósticos a la hora de maximizar el efecto esperado. Incluso en pacientes con historia de metástasis cerebrales y LDH elevada se observaron respuestas tras el tratamiento con nivolumab (16,7% y 20,4% respectivamente). No obstante, los pacientes con historia de metástasis cerebrales tratados con nivolumab (n=54-55) tuvieron una TRG (16,7% vs 18,8% nivolumab y quimioterapia respectivamente) y una SLP (HR 0,98 IC95% 0,54-1,81) muy similar a los tratados con quimioterapia (n=16-18). Este hecho unido a los criterios de inclusión del estudio en lo referente a la presencia de pacientes con metástasis cerebrales (fueron elegibles pacientes con metástasis cerebrales solo si habían sido ya tratados y no presentaban evidencia de progresión al menos 8 semanas antes del inicio del estudio y no requerían inmunosupresores durante al menos 2 semanas previas al estudio) imposibilita conocer el efecto del nivolumab en metástasis cerebrales activas.

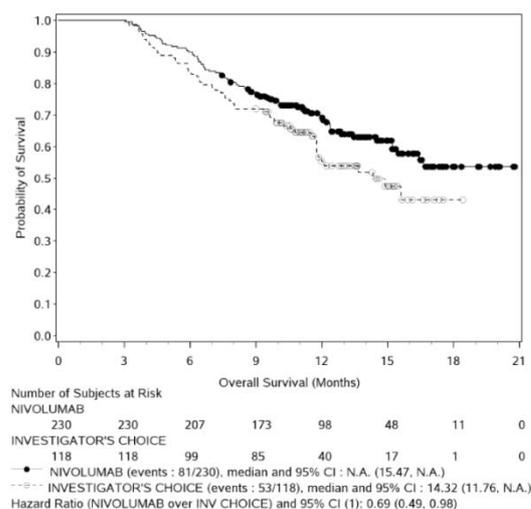
El retraso en el inicio de acción del nivolumab hasta los tres meses podría ser clave a la hora de identificar que pacientes pueden obtener beneficio de esta inmunoterapia.

Este perfil de retraso en el inicio de acción y como consecuencia una mayor mortalidad en los primeros meses de tratamiento respecto al grupo control, también ha sido observado en el estudio CheckMate057 en cáncer de pulmón no microcítico no escamoso (17) sin a priori factores pronósticos mal balanceados entre brazos de tratamiento, lo cual sugeriría un efecto propio de la terapia con nivolumab.

Pese a todo, no parece esperable que nivolumab tenga un efecto deletéreo sobre la supervivencia en última línea de tratamiento de melanoma metastásico. Este mismo anticuerpo ha demostrado un aumento de supervivencia en primera línea de melanoma metastásico y los distintos análisis de sensibilidad llevados a cabo en el estudio CheckMate037 parecen señalar un efecto positivo al menos para los pacientes que siguen vivos después de los tres primeros meses de tratamiento. Quizá el mayor consumo de terapias post-progresión en el grupo control también puede influir a la hora de mostrar un claro efecto sobre la SG (31,6% de los pacientes del grupo control recibieron otro anti PD-L1 vs 5,5 en el grupo de nivolumab). Además los diversos análisis de sensibilidad llevados a cabo teniendo en cuenta los posibles sesgos asociados en la SG parecen mostrar un beneficio en la expectativa de vida asociado a nivolumab. En cualquier caso el valor de HR obtenido en el análisis intermedio no es de ayuda en estos momentos, debido al cruce de las curvas.

### Gráfica 2: Kaplan-Meier de supervivencia global de todos los pacientes aleatorizados vivos a los 3 meses (CheckMate 037)

Figura: Gráfica de SG de Kaplan-Meier – todos los pacientes randomizados vivos a los 3 meses - CA209037

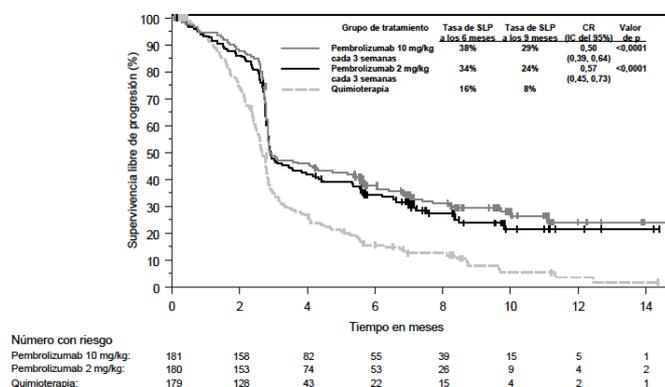


(1) from stratified Cox proportional hazard model using randomized arm as a single covariate. Symbols represent censored observations.

En cuanto a las alternativas disponibles para esta población, pacientes ya tratados con ipilimumab e inhibidores BRAF, los datos del 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) señalan unos resultados muy similares a los obtenidos por nivolumab en una población muy parecida (43% > de 65 años, 82% M1c, 45% ECOG 1, 40% LDH elevada, 23% mutación BRAF). En este estudio, las variables principales fueron la supervivencia libre de progresión (evaluada mediante una revisión por Evaluación Radiológica y Oncológica Integrada (ROI) usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos [RECIST], versión 1.1) y la supervivencia global. La media de la TRG fue del 23% para los

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 (ver gráfica 3). 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.

**Gráfica 3: Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión por grupo de tratamiento en el ensayo KEYNOTE-002 (población ITT)**



En el perfil de toxicidad de pembrolizumab las reacciones adversas (RAs) 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 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 RAs más frecuentemente descritas para pembrolizumab ( $\geq 1/10$ ) encontramos diarrea, náuseas, erupción, prurito, artralgia y astenia. Mientras que en caso de nivolumab, diarrea, náuseas, erupción cutánea, prurito, astenia, 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 PD-L1 en el melanoma, podría ser también útil para posicionar los antiPD1 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 nivolumab o pembrolizumab, desconociéndose el efecto que un tratamiento previo basado en inmunoterapia (anti PD-1) pudiese tener sobre la eficacia de ipilimumab (anti CTLA-4).

## CONCLUSIÓN

Nivolumab en pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab y con ausencia de mutaciones en BRAF podría ofrecer una actividad similar a pembrolizumab. 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 tratados 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 nivolumab como pembrolizumab 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. Nivolumab y pembrolizumab 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 nivolumab en pacientes con metástasis cerebrales activas.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

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

## REFERENCIAS

- Martínez Jáñez N. Melanoma. Disponible en <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma> (Acceso Julio 2015)
- 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
- 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 Opdivo. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf) (acceso Julio 2015)
7. Informe público de evaluación de Opdivo en melanoma. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003985/WC500189767.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf) acceso Julio 2015
8. 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.
9. 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
10. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, Ramaiya NH. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Apr;198(4):737-45
11. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009 Dec 1;15(23):7412-20
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. 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
15. Informe público de evaluación de pembrolizumab. 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 Julio 2015
16. 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
17. Paz-Ares L, et al. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr LBA109)

## 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

#### Almudena García Castaño

Facultativo adjunto del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Cantabria).

### Subdirección General de Optimización e Integración Terapéutica. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consellería 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.