

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

1. RESUMEN

El melanoma es el tipo de cáncer dermatológico más letal. En 2012 según los datos de GLOBOCAN esta enfermedad supuso el 2,3% del total de los diagnósticos de cáncer en España, con 5000 nuevos casos estimados¹. La tasa de incidencia ajustada por 100.000 habitantes se sitúa entre 5.2-8.6 nuevos casos/año para el total de población, mostrando una incidencia creciente al igual que en el resto de Europa. Por otra parte, la mortalidad por melanoma estimada en nuestro país para el año 2012 fue de 967 casos (GLOBOCAN)¹. Aunque la mayor parte de los melanomas se diagnostican en fases tempranas, un porcentaje nada desdeñable de los mismos (19-25%) recidivan y/o debutan en situación avanzada locorregional y/o a distancia².

El principal factor pronóstico del melanoma es el estadio al diagnóstico, de tal modo que los melanomas en estadios iniciales (IA-IIA) suelen tener una evolución excelente con supervivencias superiores al 80% a los 5 años, mientras que a partir del estadio IIB el pronóstico se ensombrece, siendo especialmente notable el impacto negativo en supervivencia en los estadios IIC y a partir del IIIB (supervivencia a largo plazo inferior al 55%)². En los estadios IV, la supervivencia a 5 años oscila entre el 6-18%, estando ésta claramente relacionada con las localizaciones de la afectación metastásica diagnosticada (partes blandas, pulmonar, hepática y otras) y otros parámetros habitualmente relacionados con la carga tumoral y la agresividad biológica (LDH)². Tradicionalmente, la mediana de supervivencia global de los pacientes con melanoma metastásico se situaba entre los 6 y los 9 meses.

Hasta el año 2010 el tratamiento principal de los pacientes con melanoma localmente avanzado y metastásico irreseccable consistía en la quimioterapia. Ésta podía ser administrada en monoterapia con fármacos como la dacarbacina, temozolamida, o fotemustina, o en el seno de combinaciones, ya fuese con otros fármacos quimioterápicos o biológicos como citoquinas. Casi de forma invariable, las respuestas obtenidas con estos tratamientos eran de corta duración, asociadas a toxicidad (sobre todo en combinación) y sin un impacto constatado en supervivencia.

En los últimos años, en cambio, se ha asistido a una auténtica revolución en la terapia sistémica del melanoma avanzado, con la irrupción de terapias dirigidas frente a la ruta de las MAPKinasas y los nuevos inmunoterápicos.

Con respecto a la terapia dirigida, se ha comprobado que hasta un 40-50% de los melanomas presentan una mutación en el gen que codifica para la kinasa BRAF confiriéndole una activación constitutiva independiente de estímulos externos. El 90% de estas mutaciones implican la sustitución de ácido glutámico por valina en el aminoácido 600 (mutación V600E)³. Los inhibidores tirosina-kinasa de BRAFV600, vemurafenib y dabrafenib fueron aprobados por la EMA para melanoma metastásico BRAF mutado en 1ª línea de tratamiento en base a los resultados de los ensayos clínicos randomizados BRIM-3 y BREAK-3, respectivamente^{4,5}. En estos estudios la terapia dirigida demostró ser netamente superior a la quimioterapia estándar (DTIC) tanto en parámetros de

eficacia como de toxicidad. Un paso adicional en el desarrollo clínico en melanoma BRAF mutado lo constituyen las combinaciones de inhibidores BRAF con inhibidores de MEK, que logran una inhibición más potente de la ruta de las MAPquinasas y que ya han demostrado superioridad sobre la monoterapia con vemurafenib o dabrafenib en varios ensayos clínicos randomizados⁶⁻⁸.

En relación a la inmunoterapia, el mejor conocimiento de la biología de los puntos de control inmunológico, ha conducido al desarrollo de anticuerpos monoclonales diseñados para interaccionar con moléculas coestimuladoras y coinhibitorias, con el fin de activar la respuesta inmunitaria antitumoral. Dentro de los nuevos inmunoterápicos, el primero en ser aprobado por la FDA y EMA en melanoma metastásico fue un anticuerpo monoclonal humano IgG1 llamado Ipilimumab. La indicación fue concedida tras dos ensayos clínicos fase III que demostraron un impacto positivo en supervivencia global^{9,10}. El primer ensayo, que incluyó 676 pacientes con melanoma en estadio III irresecables o IV que habían progresado tras recibir tratamiento para enfermedad metastásica, demostró una mediana de supervivencia global de 10,1 meses para el brazo de Ipilimumab en monoterapia, 10 meses para Ipilimumab/gp100 y 6,4 meses para el brazo que recibió solo vacuna gp100 (HR, 0.68, $P < 0.001$)⁹. El segundo ensayo clínico incluyó 502 pacientes con melanoma estadio IV, que no habían recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica. Con una proporción de 1:1, los pacientes fueron randomizados a recibir Ipilimumab 10 mg/Kg más Dacarbazina 850 mg/m² o placebo más Dacarbazina, a la misma dosis. Este ensayo demostró una mediana de supervivencia global de 11,2 meses para el brazo de Ipilimumab más Dacarbazina, comparado con 9,1 meses en el brazo de Dacarbazina. Asimismo, se observó mayor tasa de supervivencia en el grupo de combinación: al año (47,3% Vs. 36,3%), a los dos años (28,5% Vs. 17,9%) y a los tres años (20,8 % Vs. 12,2%) (HR, 0,72 $P < 0.001$). La mediana de duración de respuesta fue de 19,3 meses en el brazo de terapia combinada y 8,1 meses en el brazo de Dacarbazina¹⁰.

Otros fármacos que han demostrado beneficio en diferentes ensayos clínicos son los anticuerpos monoclonales dirigidos frente a PD1¹¹. Estos anticuerpos están dirigidos contra las proteínas de muerte celular programada, en inglés “programmed cell death-1”(PD1) o CD279, ubicadas en la membrana del linfocito T, linfocito B y monocitos. De igual forma, sus ligandos PDL1/PDL2 se expresan en la membrana de las células presentadoras de antígenos, en las células tumorales y otras células del organismo. Cuando PD1 se une a su ligando induce la inactivación e inhibición de la proliferación de los linfocitos T. Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 dirigido frente a PD-1 que ha demostrado en modelos murinos la potenciación de la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T al bloquear la interacción entre PD1 y sus ligandos. A esta evidencia preclínica ha seguido un extenso desarrollo clínico en melanoma y otro tipo de neoplasias¹¹.

Referencias.-

- 1) Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.

- 2) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6199-206.
- 3) Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 2005 ;353 :2135-47
- 4) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF v600E mutation. N Engl J Med 2011;364(26):2507-16
- 5) Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65
- 6) Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014 371:1867-76.
- 7) Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014 371:1877-88.
- 8) Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):444-51.
- 9) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassell JC, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010 363(8): 711–723.
- 10) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011 364(26): 2517–2526.
- 11) SL Topalian, CG Drake, DM. Pardoll. Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. Cancer Cell 2015 27 (4): 450-461.

2. TÍTULO: INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

3. FECHA DE EVALUACIÓN: 31/08/2015

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco¹

4.1.1. Nombre genérico

Pembrolizumab

4.1.2. Nombre comercial

Keytruda®

4.1.3. Estructura química

Humanized X PD-1_mb Ab (H409A11) IgG4.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4/isotopo Kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc frente a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), con un peso molecular de aproximadamente 149 KDa y producida en células de ovario de hámster chino mediante la tecnología del ADN recombinante.

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Pembrolizumab se ha evaluado para ser usado en monoterapia para el tratamiento de melanoma avanzado (irreseccable o metastático) en adultos

4.1.5. Laboratorio

MSD (Merck Sharp and Dohme)

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Anatomical main group: L -Agente neoplásico e inmunomodulador

Therapeutic subgroup: L01-Citostaticos

Pharmacological subgroup: L01X- otros citostáticos

Chemical Group: L01XC- Anticuerpo monoclonal

Chemical Substance: **L01XC18**-Pembrolizumab

4.1.7. Vía de administración

Mediante perfusión Intravenosa durante 30 min cada 3 semanas

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Pembrolizumab se administrará en un Hospital o clínica bajo la supervisión de un médico experimentado

4.1.9. Presentaciones y precios.

Pembrolizumab está disponible en viales de 50mg como polvo liofilizado para solución para infusión. Después de la reconstitución la solución contiene 25mg de Pembrolizumab por cada ml.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción ^{1,2}

Pembrolizumab es un anticuerpo, que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

Pembrolizumab ha sido aprobada por diferentes agencias reguladoras como son la FDA, TGA, EMA, y Canada Health entre otras.

Pembrolizumab ha sido aprobado para su comercialización por la **EMA (European Medicines Agency)** el día **17 de Julio de 2015** para el tratamiento del melanoma avanzado (metastásico o irresecable) en adultos.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Pembrolizumab ha sido aprobado con condiciones por la agencia **Canada Health** el día **19 de Mayo de 2015** para su uso en pacientes con melanoma metastático o irresecable que hayan recibido tratamiento previo con ipilimumab y si presentan mutación BRAFV600 que hayan recibido también un inhibidor de BRAF.

Pembrolizumab ha sido registrado en Australia por la agencia **TGA** (Therapeutics Good Administration) el día **16 de abril de 2015** para el tratamiento del melanoma metastásico o irreseccable en adultos.

Pembrolizumab ha sido aprobada por la **FDA (Food and Drug Administration)** el **4 de Septiembre de 2014** para la indicación de melanoma metastático o irreseccable para pacientes que hayan progresado a ipilimumab y si son portadores de la mutación BRAFV600 además deben haber recibido anteriormente un inhibidor de BRAF.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)¹.

La dosis recomendada de Pembrolizumab es de 2mg/kg administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes deben recibir tratamiento con Pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad confirmada o toxicidad inaceptable (ver Ficha técnica Pembrolizumab adjunta).

4.2.4. Farmacocinética¹

4.2.4.1. Absorción

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

4.2.4.2. Distribución

El volumen de distribución de Pembrolizumab en el estado estacionario es pequeño (~8.1 l; CV: 22%). Pembrolizumab no se une a las proteínas plasmáticas de una forma específica.

4.2.4.3. Metabolismo

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

4.2.4.4. Eliminación

El aclaramiento sistémico de Pembrolizumab es de ~0,2l/día (CV:41%) y la semivida terminal ($t^{1/2}$) es de ~26 días (CV:43%).

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras^{1,2}

KEYNOTE-002: Estudio de fase II, aleatorizado y controlado que compara el uso de dos dosis de Pembrolizumab en monoterapia con quimioterapia en pacientes con melanoma refractarios para ipilimumab.

KEYNOTE-006: Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, de tres grupos, para evaluar la seguridad y la eficacia de dos pautas posológicas de Pembrolizumab en comparación con ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado.

KEYNOTE-001: Estudio de fase I de Pembrolizumab en monoterapia en pacientes con melanoma (tratados previamente con ipilimumab y no tratados) y carcinoma de pulmón no miHRocítico, progresivo localmente avanzado o metastásico.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Estudio Keynote 002

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: Estudio Keynote 002
Referencias: FT Pembrolizumab (1), EMA_CHMP assessment report (2); Ribas et al, 2015 (3)

Resumen del ensayo:

Estudio que tiene como objetivo estudiar la seguridad y eficacia de dos dosis de Pembrolizumab comparada con la quimioterapia elegida por el investigador en pacientes con melanoma avanzado que habían sido refractarios a un tratamiento previo con ipilimumab. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 según su estado funcional ECOG (0 ó 1), los niveles de lactato deshidrogenasa (normal o elevada $\geq 110\%$ LSN) y el estado de mutación en el gen BRAF (natural o mutado [V600E o V600K]). Los pacientes se aleatorizaron para recibir los siguientes esquemas de tratamientos:

- 2mg/kg IV cada 3 semanas (n=180)
- 10mg/kg IV cada 3 semanas (n=181)
- Quimioterapia estándar elegida por el investigador para melanoma avanzado: Paclitaxel (n=28), Carboplatino (n=13), Dacarbazina (n=45), Temozolomida oral (n=43), Paclitaxel+Carboplatino (n=42) (Total de pacientes n=179).

Los pacientes fueron tratados con Pembrolizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A los pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad se les permitió permanecer en tratamiento hasta que se confirmó la progresión de la enfermedad. Se realizó la evaluación del estado tumoral a las 12 semanas y luego cada 6 semanas hasta la semana 48, seguida posteriormente por la evaluación cada 12 semanas. Los pacientes en quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad, verificada independientemente después de la primera evaluación programada de la enfermedad, pudieron cambiar y recibir 2 mg/kg o 10 mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas, en un modelo a doble ciego.

De los 540 pacientes, el 61% eran varones, el 43% eran ≥ 65 años (la mediana de edad era de 62 años [rango, 15-89]) y el 98% eran de raza blanca. El 82% tenían estadio M1c, el 73% habían recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos para el melanoma avanzado y el 32% de los pacientes habían recibido tres o más. El 45% tenían estado funcional ECOG de 1, el 40% tenían LDH elevada y el 23% tenían un tumor con mutación de BRAF.

Tipo de ensayo clínico: Estudio internacional de fase II, aleatorizado y controlado para evaluar la eficacia de dos dosis de Pembrolizumab comparada con la quimioterapia elegida por el investigador en pacientes con melanoma avanzado que hayan progresado al tratamiento con ipilimumab.

Nº de pacientes: Del total de los 540 pacientes randomizados

- 180 pacientes se asignaron para recibir 2mg/kg IV cada 3 semanas, de los cuales 178 recibieron tratamiento (de los que no recibieron tratamiento, 1 falleció antes de recibir tratamiento y el otro paciente no cumplía los HRiterios del estudio)
- 181 pacientes se asignaron al grupo de 10mg/kg IV cada 3 semanas, de los cuales 179 recibieron tratamiento (de los que no recibieron tratamiento, 1 falleció antes de la primera dosis y el otro no cumplía los HRiterios del estudio)
- 179 pacientes se asignaron al brazo de quimioterapia estándar elegida por el investigador para melanoma avanzado, de los cuales 171 recibieron tratamiento (6 pacientes retiraron el consentimiento y 2 pacientes fallecieron antes de recibir la primera dosis).

El número de pacientes según esquema de tratamiento de quimioterapia fue el siguiente:

- Paclitaxel (n=28),
- Carboplatino (n=13),
- Dacarbazina (n=45),
- Temozolomida oral (n=43),
- Paclitaxel+Carboplatino (n=42)

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.

2mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas, 10 mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas por vía intravenosa durante 30 min comparado con la quimioterapia elegida por el investigador (control) que consistió en : Paclitaxel, -Carboplatino, Dacarbazina, Temozolamida y combinación de Paclitaxel con Carboplatino.

Duración del tratamiento

La duración de la quimioterapia elegida por el investigador se basó en la ficha técnica y en las normas asistenciales del centro. Los pacientes asignados a la quimioterapia de elección del investigador que durante la misma presenten progresión de la enfermedad documentada y verificada, y cumplan todos los HRiterios para cambiar al tratamiento HRuzado en la semana 12 de tratamiento del estudio, tendrán la oportunidad de cambiar al tratamiento con Pembrolizumab y recibir 2 o 10 mg/kg en régimen doble ciego.

Para los pacientes que recibieron Pembrolizumab el tratamiento se podía continuar hasta que se produzca uno de los siguientes acontecimientos:

- Progresión documentada de la enfermedad,
- Enfermedad intercurrente que impida la administración ulterior del fármaco,
- Acontecimientos adversos inaceptables,
- Si el paciente retira el consentimiento,
- Si existe embarazo,
- Si se ha perdido el seguimiento del paciente.
- Si el investigador opina que es mejor para el paciente cambiar de tratamiento o suspenderlo de forma temporal o permanente. El promotor deberá participar en esta decisión.

Para pacientes en tratamiento con Pembrolizumab que logren una respuesta completa según los criterios RECIST 1.1, tendrán la opción de aplazar el tratamiento y continuar en el ensayo. Los pacientes que posteriormente presenten progresión de la enfermedad podrán reanudar el tratamiento con Pembrolizumab si el ensayo todavía sigue activo y cumpliendo los requisitos descritos en el protocolo.

- Objetivos:

- **objetivo principal:** la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en pacientes con melanoma avanzado resistente a ipilimumab tratados con Pembrolizumab o quimioterapia.

- **objetivos secundarios:** la tasa de respuesta global (TRG), Duración de la respuesta, TRG, SLP y SG en los grupos con biomarcador PDL1 positivos. Caracterizar mejor el perfil farmacocinético de Pembrolizumab en monoterapia con la dosis de 2mg/kg y 10 mg/kg. Evaluar la seguridad, tolerabilidad y el perfil de acontecimientos adversos de Pembrolizumab en monoterapia con la dosis de 2mg/kg y 10 mg/kg.

- **objetivos terciarios (exploratorios):** TRG, SLP y SG en la semana 12, tasa de respuesta y duración de la respuesta. Evaluar mediante el EORTC-QLCQ30, las variaciones de la calidad de vida relacionada con la salud respecto al momento basal en los pacientes tratados con Pembrolizumab en comparación con los tratados con quimioterapia. Describir, mediante el EuroQoL EQ-5D, las preferencias de los pacientes tratados con Pembrolizumab en comparación con los tratados con quimioterapia.

Evaluar TRG, la SLP y la SG después de cambiar al tratamiento con Pembrolizumab.

Investigar la relación entre los posibles biomarcadores con la eficacia y la actividad antitumoral de Pembrolizumab, para lo cual se evalúa la correlación entre el grado de expresión de PDL1 y la actividad antitumoral; investigar otros biomarcadores que puedan estar relacionados con la respuesta tumoral, evaluar las diferencias que presentan las características del tejido tumoral de las biopsias obtenidas durante o después del tratamiento con Pembrolizumab con respecto al momento basal.

- Variables:

-**variable principal:** la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG)

-**variables secundarias:** la tasa de respuesta global (TRG), Duración de la respuesta, TRG, SLP y SG en los grupos con biomarcador positivos

-**variables terciarias (exploratorios):** TRG, SLP y SG en la semana 12, tasa de respuesta, duración de la respuesta, SSP y SG tras el cambio a tratamiento con Pembrolizumab.

- Principales HRiterios de inclusión y de exclusión:

Los pacientes para participar en el estudio debían de tener 18 años o más con un diagnóstico confirmado por medios histológicos o citológicos de melanoma en estadio III irresecable o metastático no susceptible de tratamiento local; progresión de la enfermedad confirmada dentro de las 24 semanas de la última dosis de ipilimumab (mínimo dos dosis, 3 mg/kg una vez cada 3 semanas); previo tratamiento con inhibidores BRAF y/o MEK si el paciente presenta mutación BRAF V600; Resolución o mejoría de los acontecimientos adversos (incluidos los AAI) relacionados con ipilimumab hasta un grado 0-1 y tratamiento con ≤ 10 mg al día de prednisona para los acontecimientos adversos inmunitarios (AAI) durante al menos 2 semanas antes de la primera dosis del fármaco del estudio; el paciente debe tener un estado funcional ECOG de 0 o 1; enfermedad medible radiológicamente según los criterios RECIST 1.1.; El paciente debe tener una función orgánica adecuada, indicada por los siguientes valores analíticos, recuento absoluto de neutrófilos de $\geq 1500/\mu\text{l}$, plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{l}$, Hemoglobina ≥ 9 g/dl, creatinina en suero $\leq 1,5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN), bilirrubina total en suero $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ o bilirrubina directa $\leq \text{LSN}$ en pacientes con bilirrubina total $> 1,5 \text{ LSN}$. AST (SGOT) y ALT (SGPT) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ o $\leq 5 \times \text{LSN}$ en pacientes con metástasis hepáticas. Cociente internacional normalizado o tiempo de protrombina $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ solo si no se está utilizando anticoagulantes, tiempo de tromboplastina parcial activada $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ (solo si no se están usando anticoagulantes). Antes de recibir Pembrolizumab los pacientes deben esperar un periodo de 4 semanas después de la última dosis de la última terapia.

Serán excluidos del estudio los pacientes con las siguientes enfermedades: metástasis cerebrales o meningitis carcinomatosa activas, enfermedades autoinmunes activas, infecciones que requieran una terapia sistémica, pacientes con un historial conocido de infección por virus de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), hepatitis C o B; que presente un historial de acontecimientos adversos de grado 4 relacionados con ipilimumab o de grado 3 si han durado más de 12

semanas o cualquier tratamiento previo con una terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1.

- Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se determinó basándose en la supervivencia global al final del análisis. Se estimó que se darían 370 muertes entre los 510 pacientes en los 3 grupos de tratamiento, y se asumió que la mediana de supervivencia en el grupo de tratamiento de quimioterapia sería de 6 meses y un hazard ratio entre Pembrolizumab y quimioterapia de 0,65. Con estas premisas el estudio tendría al menos un 90% de potencia para detectar la diferencia de supervivencia global en al menos 1 grupo de Pembrolizumab usando el método de Hochberg con un error global de tipo I de 2%.

El primer análisis interino se realizó el 13 de Noviembre de 2013 con el objetivo de decidir si las dos dosis de Pembrolizumab usadas en el estudio eran seguras. Los resultados mostraron que el estudio seguía tal como se había planeado. Para el segundo análisis interino se consideró que todos los pacientes se hayan incluido en el estudio y que se hubiesen dado 270 eventos libre de progresión entre los 3 grupos, (más detalles en el artículo de Ribas et al, 2015³) Este segundo análisis tenía una potencia del 92% para detectar un hazard ratio de 0,55 para una supervivencia libre de progresión con un alfa de 0,25% (test unilateral). Para la fecha de corte de datos que fue el 12 de Mayo de 2014 hubo 215 muertes y 410 eventos de supervivencia sin progresión. El análisis final se hará considerando supervivencia global como objetivo primario cuando 370 muertes hayan ocurrido.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco-

El estudio Keynote 002 es el mayor estudio randomizado y controlado de un anti-PD-1 o anti-PDL-1 para pacientes con melanoma que son refractarios al tratamiento con ipilimumab. Los datos muestran una mejor respuesta, basada en la SLP, TRG y duración de la respuesta, para los pacientes que usan Pembrolizumab con respecto a la quimioterapia elegida por el investigador que es el actual tratamiento estándar para pacientes refractarios a ipilimumab.

La evaluación de las respuestas está basada en una revisión central realizada por un comité independiente.

En este estudio se incluyeron un 23 % de pacientes que presentan la mutación BRAFV600 que habían sido previamente tratados con un inhibidor de BRAF o MEK, o ambos inhibidores. El estudio también demostró superioridad en supervivencia libre de progresión para este grupo de pacientes. Por tanto, los datos del estudio apoyan el uso de Pembrolizumab como nuevo tratamiento estándar para pacientes con melanoma metastático o irresecable que hayan progresado a ipilimumab y a un inhibidor de BRAF si son portadores de la mutación BRAFV600.

Aunque este estudio no tenía la potencia suficiente para confirmar la equivalencia de las dos dosis de Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas y 10 mg/kg cada 3 semanas, los resultados de los dos análisis interinos no sugieren que existan diferencias clínicamente significativas entre las dos dosis. La ausencia de diferencias significativas entre las dos dosis de Pembrolizumab es consistente con los resultados obtenidos en una población similar analizada en el ensayo de fase I keynote001^{3,4}.

Para la supervivencia global, aunque los datos son todavía inmaduros para analizar, no se parece evidenciar un beneficio sobre la supervivencia global de pembrolizumab comparada con el grupo control. Este resultado es inconsistente con los resultados esperados ya que la supervivencia global de los pacientes en el grupo control excedió notablemente a lo previsto en el propio diseño del estudio y a los resultados producidos en condiciones de práctica clínica habitual. Esto se debe al hecho de que el 48% (n=86) pacientes del grupo control cruzaron al grupo de pembrolizumab tras progresar y esto probablemente contribuye a producir un resultado para la quimioterapia muy superior al esperado. Para valorar el verdadero impacto incremental de pembrolizumab se analizaron los resultados mediante los métodos estadísticos diseñados para este tipo de ajustes, como el 2-stage y el RPFST. Este ajuste, revisado y considerado adecuado en la evaluación de pembrolizumab recientemente publicada por el NICE, concluye que el tratamiento con pembrolizumab produce una ganancia estadísticamente significativa de supervivencia global de 3,5 meses frente a quimioterapia, con una hazard ratio de 0.63 (IC 95% 0.45-0.88, p=0.007).

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio: Segundo análisis interino del estudio Keynote 002, fecha de corte de datos 12 de Mayo, 2014
Referencia: Ribas et al, SMR 2014 (5), Ribas et al, 2015 (3)

Variable	Pembrolizumab 2mg/kg	Pembrolizumab 10mg/kg	Control: quimioterapia elegida por investigador
Mediana de duración, en meses, de la SLP (RECIST v1.1, by independent central review) (95% CI)	2.9 (2.8-3.89)	2.9 (2.8-4.7)	2.7 (2.5-2.8)
HR Pembrolizumab vs control	HR= 0.57 95% CI, 0.45 a 0.73 P<0.00001	HR=0.50 95% CI, 0.39-0,64 P<0.00001	

SLP a los 6 meses	34% (27-41)	38% (31-45)	16% (10-22)
SLP a los 9 Meses	24% (17-31)	29% (23-37)	8% (4-14)
Duración media restringida basada en 12 meses de seguimiento (en meses)(95% CI)	5.4 (4.7-6.0)	5.8 (5.1-6.4)	3.6 (3.2-4.1)
SG (supervivencia Global)	Los datos son inmaduros y hay que esperar al análisis final		
TRG, Tasa respuesta Global, n,(%) (95% CI)	38 (21% [15-28])	46(25%[19-32])	8(4%[2-9])
Diferencia TRG % vs control (95%CI)	12.8 (7.0, 20.6)	18.4 (11.4, 26.7)	Control
Duración de la respuesta, mediana en semanas (rango)	No alcanzada (6+-50+)	No alcanzada (5+-48+)	37 (7+-41+)
Mediana del tiempo a la respuesta en semanas (rango)	13 (12-30)	15 (12-30)	13 (12-18)

1) Supervivencia Libre progresión (SLP):

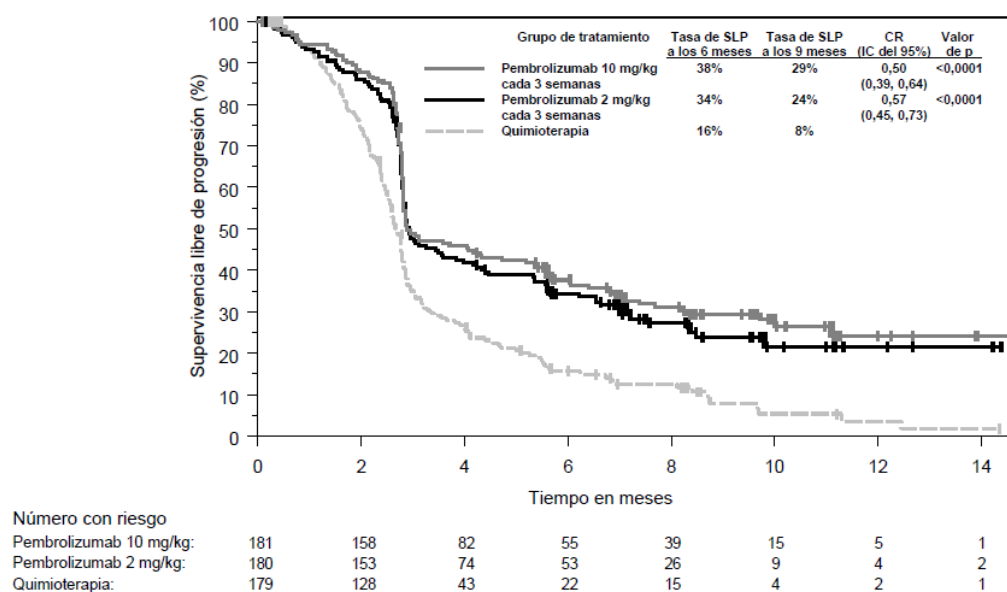


Figura 1: supervivencia libre de progresión¹.

La figura 1 muestra que Pembrolizumab aumentó de manera significativa la supervivencia libre de progresión (SLP) con respecto a los pacientes que fueron tratados con quimioterapia, con un HR de 0.57 (IC 95% , rango 0.45-0.73, p<0.0001) para el grupo de 2 mg/kg cada 3 semanas vs quimioterapia. La mediana de **SLP** según los criterios RECIST v1.1 Central Review fue de **2,9 meses** para los grupos de 2 y 10 mg/kg comparado un **2,7 meses** del brazo control con quimioterapia. A los 6 meses alrededor de la tercera parte de los pacientes tratados con Pembrolizumab se encontraban libre de progresión, el 34% y 38 % de los pacientes en los grupos que recibieron 2 y 10 mg /kg respectivamente comparado con un 16% en el grupo control. A los 9 meses la proporción de pacientes libre de progresión fue de un 24% y 29 % para los grupos de 2 y 10 mg/kg respectivamente y 8% en el grupo control. Por otro lado, no se demostró una diferencia significativa en la progresión libre de enfermedad si se comparan los dos brazos de Pembrolizumab (HR=0,91, rango 0,71-1,16, IC95%, valor p no disponible porque el estudio no tenía la suficiente potencia para comparar estas dos poblaciones)³.

2) Tasa de Respuesta global (TRG) y duración de la respuesta

Según los criterios RECIST v1.1, la **TRG** fue de un **21%** para el grupo de 2mg/kg y de un **25%** para el grupo de 10 mg/kg de Pembrolizumab comparado con una **TRG 4%** para el grupo control (quimioterapia). La tasa de respuesta global se incrementó en el grupo de Pembrolizumab entre 5 y 6 veces con respecto a la tasa de respuesta obtenida en el grupo que recibió tratamiento de

quimioterapia ($p < 0.0001$). Sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de Pembrolizumab de 2 mg/kg y 10 mg/kg ($p = 0.21$).

Las respuestas fueron duraderas tanto en pacientes tratados con 2mg/kg como los tratados con 10mg/kg de Pembrolizumab, y la mediana de duración de la respuesta no se alcanzó (se observó un rango, 6+ a 50+ semanas y 5+ a 48+ para los grupos de 2 y 10 mg/kg respectivamente). En el momento del análisis de los resultados se observó que el 92% de los pacientes seguían presentando una respuesta para el grupo de 2 mg/kg y el 87% para el grupo de 10mg/kg. En el brazo control donde los pacientes recibían quimioterapia, la mediana de la duración de la respuesta se alcanzó a las 37 semanas y el rango fue de 7+ a 41. El 63% de los pacientes seguían mostrando una respuesta al tratamiento con quimioterapia³.

3) Análisis de la supervivencia libre de progresión en subgrupos específicos

La superioridad de la supervivencia libre de progresión en los grupos que recibieron Pembrolizumab se sigue manteniendo en los distintos subgrupos específicos de paciente (figura 2 A y B).

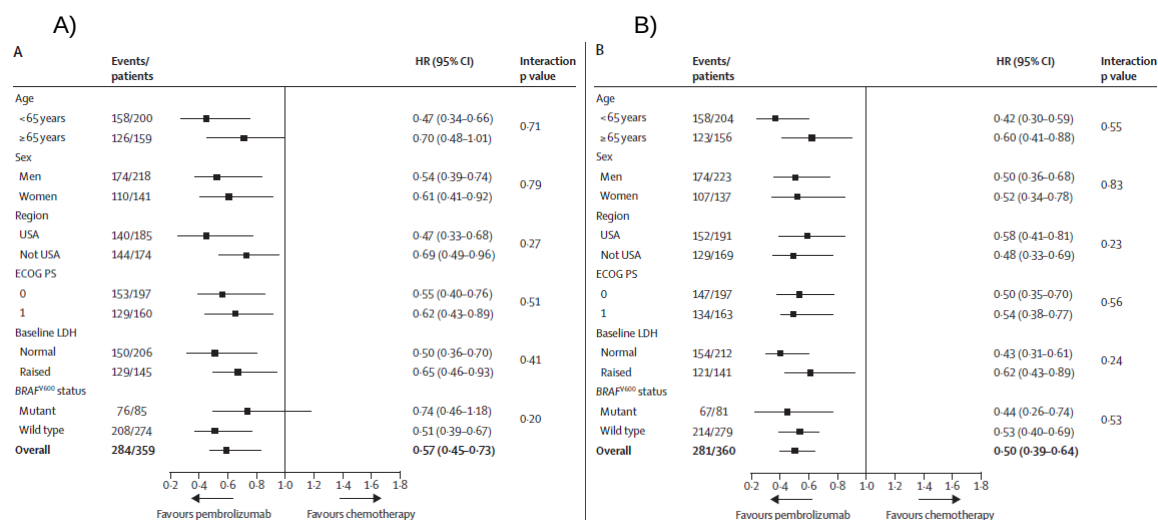


Figura 2: Supervivencia libre de progresión evaluada por RECIST v1.1, en la población con intención de tratar, en el grupo de pacientes que recibieron 2mg/kg de Pembrolizumab (figura A) y 10mg/kg de Pembrolizumab (figura B), comparada con el grupo control que recibió quimioterapia. (HR= Hazard ratio, ECOG-PS= Eastern cooperative Oncology Group performance status, LDH= Lactate dehydrogenase)³.

Análisis de subpoblaciones: Estado mutacional BRAF y estado de expresión de PDL-1¹: Se realizó un análisis de subgrupos en los pacientes que tenían BRAF sin mutación ($n=415$; 77%) o BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF ($n=125$; 23%). Los cocientes de riesgo (Hazard Ratio) (HR) de la SLP (grupos de Pembrolizumab en conjunto [2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas] frente a quimioterapia) fueron 0,51 (IC del 95%: 0,41, 0,65) en BRAF sin mutación y 0,56 (IC del 95%: 0,37, 0,85) en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Los HR de la SLP para Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia fueron 0,51 (IC del 95%: 0,39, 0,67) en BRAF sin mutación y 0,74 (IC del 95%: 0,46, 1,18) en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Los HR de la SG para los grupos de Pembrolizumab en conjunto frente a quimioterapia fueron 0,83 (IC del 95%: 0,60, 1,15) en BRAF sin mutación y 0,82 (IC del 95%: 0,47, 1,43) en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Los HR de la SG para Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia fueron 0,80 (IC del 95%: 0,55, 1,18) en BRAF sin mutación y 1,03 (IC del 95%: 0,55, 1,91) en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Las TRG en los grupos de Pembrolizumab en conjunto y de Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia fueron del 27% y del 25% frente al 6% en BRAF sin mutación y del 12% y del 9% frente al 0% en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF.

Se realizó también un análisis de subgrupos de pacientes que eran PD-L1 positivo (puntuación de proporción de Allred ≥ 2 , presentando una expresión de membrana de PD-L1 en $\geq 1\%$ de los tumores celulares) frente a PD-L1 negativo (puntuación de proporción de Allred de 0 o 1). La expresión de PD-L1 se estudió retrospectivamente mediante un test de investigación de inmunohistoquímica con el anticuerpo anti PD-L1 22C3. Entre los pacientes que eran evaluables en cuanto a expresión de PD-L1

(78%), el 69% (n=291) eran PD-L1 positivo y el 31% (n=130) eran PD-L1 negativo. Los HR de la SLP (grupos de Pembrolizumab en conjunto [2 mg/kg o 10 mg/kg cada 3 semanas] frente a quimioterapia) fueron 0,52 (IC del 95%: 0,39, 0,68) en los pacientes PD-L1 positivo y 0,60 (IC del 95%: 0,38, 0,94) en los pacientes PD-L1 negativo. Los HR de la SLP para Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia fueron 0,54 (IC del 95%: 0,39, 0,75) en los pacientes PD-L1 positivo y 0,89 (IC del 95%: 0,53, 1,50) en los pacientes PD-L1 negativo. Los HR de la SG en los grupos de Pembrolizumab en conjunto frente a quimioterapia fueron 0,82 (IC del 95%: 0,55, 1,23) en pacientes PD-L1 positivo y 0,77 (IC del 95%: 0,43, 1,37) en pacientes PD-L1 negativo. Los HR de la SG para Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia fueron 0,93 (IC del 95%: 0,58, 1,49) en los pacientes PD-L1 positivo y 1,19 (IC del 95%: 0,58, 2,46) en los pacientes PD-L1 negativo. Las TRG en los grupos de Pembrolizumab en conjunto y de Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas frente a quimioterapia fueron del 26% y del 23% frente al 4% en pacientes PD-L1 positivo y del 15% y del 11% frente al 8% en pacientes PD-L1 negativo.

4) Calidad de vida y el estado de salud global³

La puntuación de calidad de vida y el estado de salud global en el momento basal, EORTC-QLQ-C30, fueron similares en los distintos grupos de tratamientos. Los grupos tratados con Pembrolizumab tenían una reducción más pequeña en las escalas de síntomas y actividad individual que el grupo control.

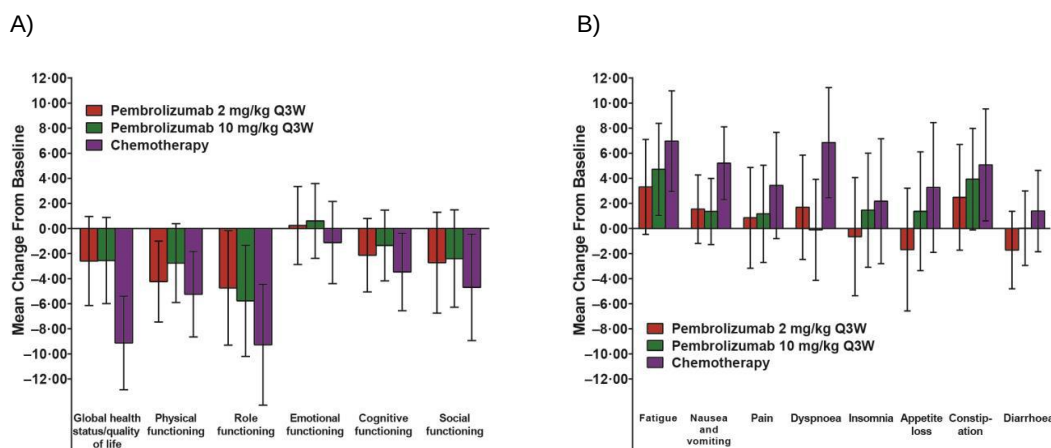


Figura 3: Cambio en la estado de salud global del paciente desde el estado basal a las 12 semanas de tratamiento descritos según una escala funcional (A) y escala de síntomas (B). Para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud o actividad del paciente según la escala funcional, una mayor puntuación hace referencia a peor calidad de vida o actividad. Para los síntomas, una mayor puntuación significa peores síntomas y una mayor puntuación negativa se relaciona con mejores síntomas. EORTC QLQ-C30= European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; Q3W=una vez cada 3 semanas

Estudio Keynote 006

Tabla 3. Resumen del diseño del estudio: Estudio Keynote 006

Referencia: Caroline Robert et al, 2015 (6), EMA_CHMP assessment report (2), FT Pembrolizumab (1).

Resumen del ensayo:

Se trata de un estudio pivotal, aleatorizado, controlado, abierto, de tres grupos, de dos pautas posológicas de Pembrolizumab intravenoso, 10mg/kg cada 2 semanas y 10mg/kg cada 3 semanas, en comparación con 3mg/kg de Ipilimumab (IPI) cada 3 semanas en pacientes con melanoma irrecable o metastásico que no hayan recibido un tratamiento previo con IPI. Los pacientes se asignarán aleatoriamente a uno de los dos grupos de Pembrolizumab o a IPI en proporción 1:1:1 y se estratificarán por línea de tratamiento (1ª L vs 2ª L), expresión de PD-L1 (alta expresión vs baja expresión) y estado funcional del ECOG (0 vs 1). Para evaluar de forma óptima el objetivo de supervivencia global de este estudio, los pacientes que presentasen progresión durante el mismo no podían cambiarse de un grupo a otro como parte del tratamiento del estudio y si perteneciesen al grupo IPI no podrían participar en otros ensayos de Pembrolizumab, salvo que el CVD (Comité de Vigilancia de datos) o el promotor determinasen que el estudio hubiese alcanzado sus objetivos de

eficacia. Se consideraría que el estudio habría alcanzado su objetivo si al menos un grupo de MK-3475 fue superior a IPI en cuanto a la SLP en un análisis intermedio o al menos un grupo de MK-3475 fuese superior a IPI en la SG en un análisis intermedio o en el análisis final. Estaba previsto que el CVD evaluase los datos para los análisis intermedios previstos para interrumpir o continuar el estudio de acuerdo con su estatuto independiente.

La respuesta al tratamiento fue evaluada a las 12 semanas después de la primera dosis, y a partir de esta primera evaluación cada 6 semanas según los criterios RECIST.

De los 834 pacientes, el 60% eran varones, el 44% eran ≥ 65 años (la mediana de edad era de 62 años [rango, 18-89]) y el 98% eran de raza blanca. El 65% de los pacientes tenían estadio M1c, el 9% tenían antecedentes de metástasis cerebral, el 66% no habían recibido tratamiento sistémico previo y el 34% habían recibido un tratamiento previo. El 31% tenían estado funcional ECOG de 1, el 69% tenían estado funcional ECOG de 0 y el 32% tenían LDH elevada. Se notificaron mutaciones de BRAF en 302 (36%) pacientes. Entre los pacientes con tumores con mutación de BRAF, 139 (46%) habían sido tratados previamente con un inhibidor de BRAF.

Tipo de ensayo clínico: Estudio multicéntrico, randomizado, controlado y abierto de 3 brazos de fase III, donde se compara la eficacia de dos dosis de Pembrolizumab con ipilimumab en pacientes con melanoma metastático o irresecable que no hayan recibido tratamiento previo con ipilimumab.

Nº de pacientes: Se incluyeron un total de 834 pacientes en 16 países.

279 pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de tratamiento-10mg/kg cada 2 semanas. 278 pacientes recibieron el tratamiento asignado, 1 de los pacientes no fue tratado porque retiró su consentimiento.

277 pacientes se asignaron al grupo de 10mg/kg cada 3 semanas y todos ellos recibieron el tratamiento asignado.

278 se asignaron al grupo para recibir 3mg/kg de ipilimumab, 256 recibieron el tratamiento asignado, 22 pacientes retiraron el consentimiento.

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.

10mg/kg de Pembrolizumab cada 2 semanas, 10 mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas por vía intravenosa durante 30 min comparado con de 3mg/kg de ipilimumab administrado por vía intravenosa durante 90 min cada 3 semanas, un máximo de 4 dosis.

Duración del tratamiento

Pembrolizumab se administró hasta que se observó progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, respuesta completa confirmada, la retirada del consentimiento, o después de 24 meses de tratamiento.

Ipilimumab fue administrado durante 4 ciclos o hasta progresión de la enfermedad, hasta la aparición de efectos adversos o la decisión del investigador para interrumpir el tratamiento.

- Objetivos:

- **objetivo principal:** supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

- **objetivos secundarios:** Evaluar la seguridad, tolerabilidad y el perfil de acontecimientos adversos de Pembrolizumab en comparación con ipilimumab. Evaluar la tasa de respuesta global (TRG). Evaluar la SG, SLP y la TRG en el subgrupo de pacientes con expresión elevada de PDL1.

Caracterizar más a fondo la farmacocinética de Pembrolizumab.

- **objetivos exploratorios:** Evaluar la duración de la respuesta, la variación de la calidad de vida relacionada con la salud respecto al período basal de los pacientes utilizando el QLQ-30e de la EORTC. Evaluar la variación del estado de salud de los pacientes con respecto al período basal utilizando el EQ-5De de la EuroQoL. Evaluar la SLP y la TGR según los criterios de respuesta relacionados con la inmunidad (CRri)

- Variables:

-**variable principal:** Supervivencia libre de progresión (SLP) y Supervivencia global (SG).

-**variables secundarias:** Tasa de respuesta global (TRG).

- Principales HRiterios de inclusión y de exclusión:

Los pacientes participantes en el estudio eran mayores de 18 años que presentaban un diagnóstico confirmado de melanoma en estadio III o IV y no han recibido más de un tratamiento sistémico anteriormente. Debían presentar un estado funcional ECOG de 0-1. Se les requirió a los pacientes conocer el estatus mutacional de BRAF, previa terapia con un inhibidor BRAF no fue requerida para pacientes con niveles normales de lactato deshidrogenasa y síntomas relacionados con el tumor no clínicamente significativos. Todos los pacientes tenían que aportar una muestra de tejido tumoral para comprobar los niveles de la expresión de PD-L1.

Se excluyeron del estudio los pacientes que habían recibido terapia previa con inhibidores de CTLA-4, PD-1 o PDL1, y aquellos que presentaban melanoma ocular, metástasis cerebrales y tenían enfermedad autoinmune grave.

- Análisis estadístico

El análisis final se llevará a cabo cuando se hayan producido aproximadamente 435 muertes entre los dos grupos de

Pembrolizumab y el grupo de IPI o cuando todos los pacientes hayan estado en seguimiento durante 21 meses, lo que ocurra antes. El cálculo del tamaño de la muestra se basó en los supuestos siguientes: 1) la supervivencia global sigue una distribución exponencial con una mediana de 10-11 meses en el grupo control, 2) la razón de riesgos instantáneos para la SG entre Pembrolizumab y el control es de 0,70 (se considera clínicamente relevante en esta población), 3) un período de reclutamiento de 6 meses y un período mínimo de seguimiento de 21 meses tras la finalización del reclutamiento, y 4) una tasa anual de abandonos del 2 %.

La tasa global de error de tipo I para este estudio estaba estrictamente controlada en el 2,5 % (unilateral), con el 0,5 % asignado a la SLP y el 2,0 % asignado a la hipótesis global de la SG.

El primer análisis interino se realizó el 3 de septiembre de 2014. Las condiciones fueron que todos los pacientes tenían que haber tenido al menos 6 meses de seguimiento. Se observaron 489 eventos de supervivencia libre de progresión.

El segundo análisis se realizó el 3 de marzo de 2015 y todos los pacientes debían haber tenido un seguimiento mínimo de 12 meses. El número de muertes observadas fue de 289. Después de analizar los resultados del segundo análisis interino el comité de monitorización de datos y seguridad recomendó que se permitiera tratar con Pembrolizumab a los pacientes que habían progresado al tratamiento con ipilimumab.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

Este estudio randomizado compara dos inhibidores del punto de control inmunitario, un anti- PD1 y un anti-CTLA4 y se demuestra claramente que Pembrolizumab prolongó la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con menores casos de alta toxicidad comparado con ipilimumab. Por tanto, Pembrolizumab es el primer tratamiento anti-PD1 en demostrar una ventaja significativa y clínicamente relevante en supervivencia en comparación con ipilimumab, el tratamiento estándar para el tratamiento de primera línea del melanoma avanzado⁶.

La evaluación de las respuestas está basada en una revisión central realizada por un comité independiente.

En total, 555 pacientes recibieron tratamiento con Pembrolizumab.

Dado los buenos resultados obtenidos en el segundo análisis interino de Pembrolizumab con respecto a ipilimumab El CVD recomendó parar el estudio antes de lo previsto y se permitió a los pacientes que se habían incluido en el brazo control de ipilimumab HRuzar a cualquiera de los brazos de Pembrolizumab (<http://www.mercknewsroom.com/news-release/oncology-newsroom/mercks-pivotal-keynote-006-study-first-line-treatment-advanced-melano>)

Las dos dosis usadas, 10mg/kg de Pembrolizumab cada dos semanas y cada 3 semanas resultaron ser igual de efectiva y eficaz sobre el brazo control.

En este estudio se reclutaron pacientes con mutación BRAF V600 que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de BRAF y pacientes que no habían recibido un inhibidor de Braf siempre y cuando tuvieran niveles normales de lactato deshidrogenasa y síntomas relacionados con el tumor no clínicamente significativas. Se observó una mejor respuesta en todas las poblaciones estudiadas¹.

- BRAF no mutados (n= 525, 63%),
- BRAF mutados pero que no han recibido tratamiento con BRAFi (BRAF inhibidor) (n=163, 20%)
- y BRAF mutados que sí han sido tratados con BRAFi (n=139, 17%) (total pacientes BRAF mutado=302)
- La TRG de los grupos de Pembrolizumab en conjunto frente a ipilimumab fue:
 - 34% (P) frente al 13% (I) en BRAF no mutados
 - 41% (P) frente al 13%(I) en BRAF mutados que no han recibido tratamiento con BRAFi
 - 21% (P) frente al 6% (I) en BRAF mutados que sí han sido tratados con BRAFi

En cuanto a la expresión de PDL-1, un 82% de los pacientes eran PDL1 positivo y un 18% PDL1 negativo. El HR para la supervivencia libre de progresión fue de 0.53 (95%CI: 0.43, 0.65) (para 10mg/kg de Pembrolizumab cada 2 o 3 semanas, vs ipilimumab) para la población de pacientes PDL1 positivos y 0.73 (95%CI: 0.47, 1.11) para los pacientes con expresión PDL1 negativa. Los HR para la supervivencia global fueron de Pembrolizumab vs ipilimumab para pacientes con expresión PDL1 positiva fue de 0.56 (95%CI: 0.43, 0.73) y de 0.95 (95%CI: 0.56, 1.62) para pacientes con expresión de PDL1 negativa. La tasa de respuesta objetiva de Pembrolizumab vs ipilimumab fue de 37% vs 12% para pacientes con expresión de PDL1 positivo y 18% vs 11% para pacientes con expresión de PDL1 negativo².

Por lo tanto se recomienda analizar una población más amplia de pacientes con expresión PDL1 negativo para valorar el uso del biomarcador en melanoma².

Tabla 4. Resultados de eficacia del estudio: Análisis interino 1 y 2 del estudio Keynote 006

Referencia: Caroline Robert et al, 2015 (6) y EMA_CHMP assessment report (2).

Variable	10mg/kg de Pembrolizumab cada 2 semanas	10mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas	3mg/kg de ipilimumab/control
SLP a los 6 meses (%)	47.3%	46.4%	26.5%
Mediana SLP en meses	5.5 95% CI, 3.4 a 6.9	4.1 95%CI, 2.9 a 6.9	2.8 95%CI, 2.8 a 2.9

	HR=0.58 95% CI, 0.46 a 0,72 P<0.001	HR=0.58 95% CI, 0.47 a 0,72 P<0.001	
supervivencia Global (SG) 1año	74.1%	68.4%	58.2%
	HR=0.63 95% CI, 0.47 a 0,83 P<0.0005	HR=0.69 95% CI, 0.52 a 0,9 P<0.0036	
Mediana de la supervivencia global	No alcanzada		
Tasa de Respuesta global	33.7% p<0.001 (vs ipilimumab)	32.9% p<0.001 (vs ipilimumab)	11.9%
Diferencia % vs control (95% CI)	16.1 (7.8, 24.)	17.2 (9.5,25.6)	
Duración de la respuesta, mediana en días (rango)	251 (42+-251)	No alcanzada (42+-256+)	No alcanzada (33+-239+)

1) Supervivencia libre de progresión (SLP)

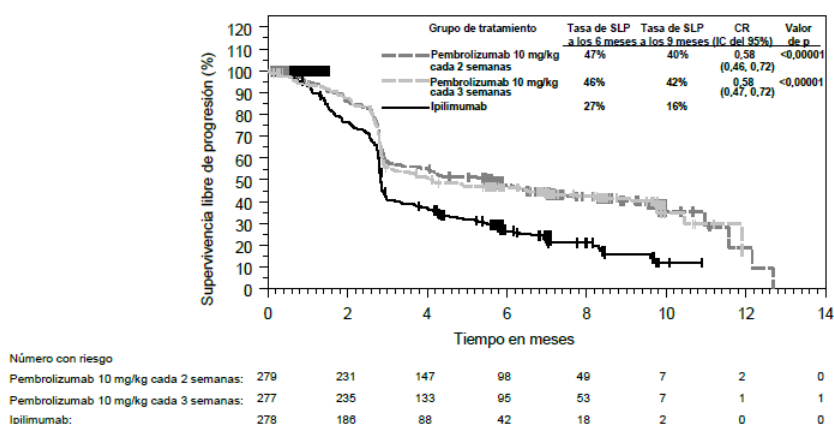


Figura 4: La tasa de **SLP** según los criterios RECIST v1.1 (población con intención de tratar) fue a los 6 meses de 47%, 46% y 27% para los grupos de Pembrolizumab cada dos semanas, cada tres semanas y para el grupo que recibió ipilimumab respectivamente. A los 9 meses, la tasa de SLP fue de 40%, 42% y 16% para los grupos de Pembrolizumab cada dos semanas, cada 3 semanas y para el grupo que recibió ipilimumab respectivamente. Con un Hazard ratio de **0.58 (95% IC 0.46 a 0.72, p<0.001)** para el esquema de dos semanas y **0.58 (95% IC 0.47 a 0.72, p<0.001)** para el régimen de 3 semanas de Pembrolizumab^{1,6}

2) Supervivencia global (SG)¹

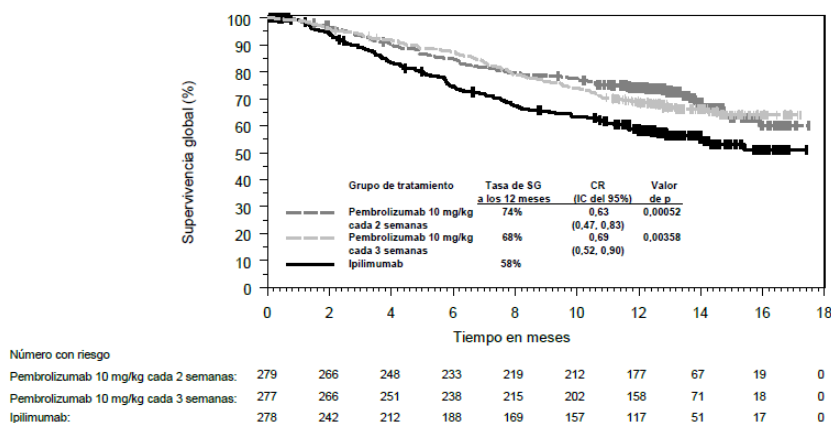


Figura 5: La **SG** a 12 meses recogida en el estudio es de **74%** para pacientes que recibieron 10 mg de Pembrolizumab cada dos semanas (con un Hazard ratio de muerte comparado con ipilimumab de 0.63; 95%CI, 0.47 a 0.83; p<0.0005), de un **68%** (con un Hazard ratio de muerte comparado con ipilimumab de 0.69; 95%CI, 0.52 a 0.90; p<0.0036) y **58%** para pacientes que recibieron ipilimumab⁶.

3) Tasa de respuesta global y duración de la respuesta

Según los criterios RECIST v1.1, la **tasa de respuesta** fue de un **33.7%** para Pembrolizumab cada 2 semanas, de un **32.9%** para Pembrolizumab cada 3 semanas. La **tasa de respuesta** para el grupo de tratamiento con ipilimumab fue del **11,9 %**.

Las respuestas fueron duraderas en todos los brazos de tratamiento. La mediana de duración de la respuesta fue de **251 días** (42+ a 251) para los pacientes que recibieron 10mg/Kg cada 2 semanas, no se alcanzó la mediana para los otros dos brazos, se observó un rango, **42+ a 246+ días** para los pacientes que recibieron 10mg/kg cada 3 semanas y **33+ a 239+** para los pacientes que recibieron ipilimumab⁷. Se observó una respuesta continuada de **89,4%, 96,7% y 87,9%** para pacientes que recibieron Pembrolizumab 10mg/kg cada 2 semanas, 10mg/kg cada 3 semanas e ipilimumab respectivamente después de un seguimiento de 7.9 meses⁶.

4) Supervivencia libre de progresión y supervivencia global por subgrupos específicos.

El beneficio de la supervivencia libre de progresión fue evidente en todos los subgrupos específicos definidos para los dos grupos de tratamiento de Pembrolizumab, a excepción de la subpoblación PD-L1 negativa que obtuvo una HR de 0.73 (95%CI: 0.47, 1.11) respecto a ipilimumab. En cuanto a la supervivencia global se observó beneficio en todos los subgrupos excepto en el grupo de expresión de PDL1 negativa, para lo que el hazard ratio fue de 0.91 para el grupo de pacientes que recibieron Pembrolizumab cada 2 semanas y fue de 1.02 para el grupo de pacientes que recibieron Pembrolizumab cada 3 semanas, comparada con ipilimumab (Figura 6).

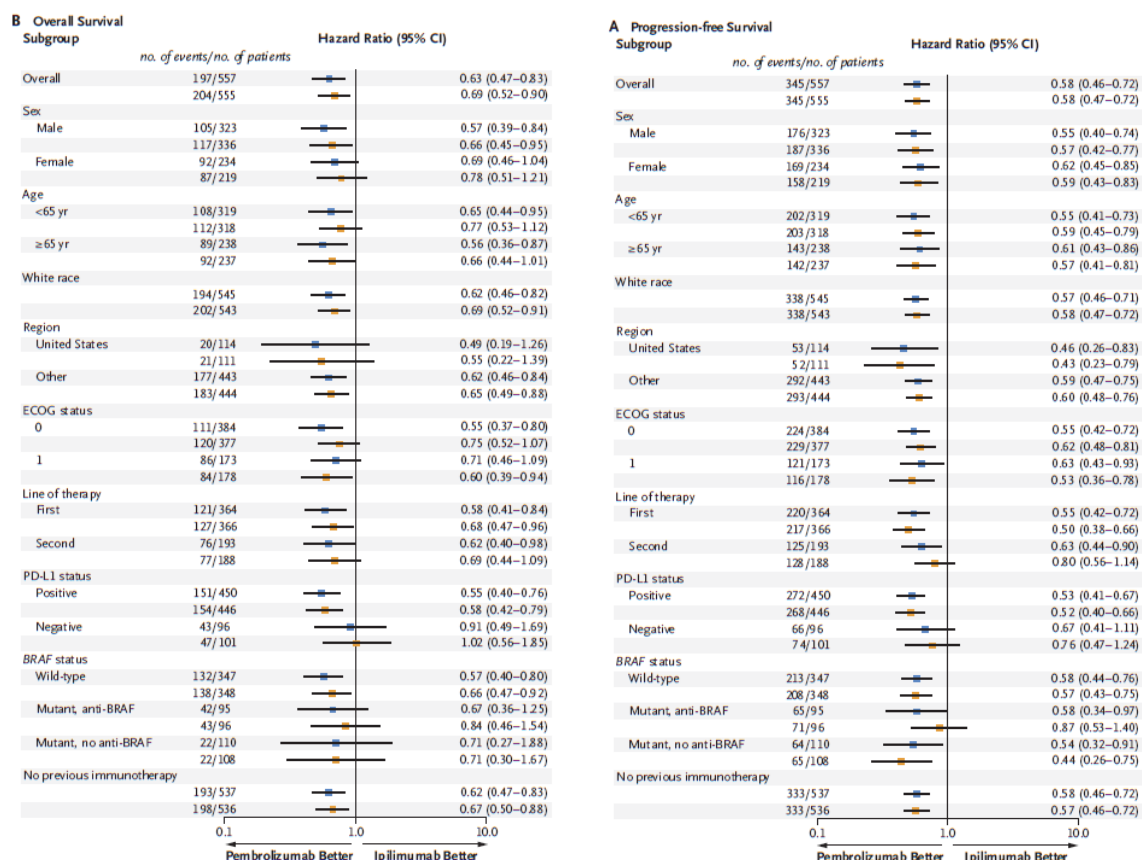


Figura 6: Análisis de supervivencia libre de progresión y supervivencia global por subgrupos preespecificados para los distintos grupos que reciben Pembrolizumab. Los datos muestran los hazard ratios para la supervivencia libre de progresión del primer análisis interino (3 de Septiembre de 2014) (panel A), y supervivencia global del segundo análisis interino (3 de Marzo de 2015) (panel B), entre los pacientes que recibieron 10mg/kg de Pembrolizumab cada 2 semanas (cuadrados azules) o cada 3 semanas (cuadrados naranjas) vs ipilimumab. ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, PD-L1= programmed cell death 1 ligand 1.

Análisis de subpoblaciones: Estado mutacional BRAF y estado de expresión de PDL-1¹: Se realizó un análisis de subgrupos considerando a los pacientes que no tenían mutación BRAF (n=525; 63%), BRAF con mutación *naïve* a tratamiento con un inhibidor de BRAF (n=163; 20%) y BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF (n=139; 17%). Los HR (hazard ratio) de la SLP (grupos de Pembrolizumab en conjunto [10 mg/kg cada 2 o 3 semanas] frente a ipilimumab) fueron 0,57 (IC del 95%: 0,45, 0,73) en BRAF sin mutación, 0,50 (IC del 95%: 0,32, 0,77) en BRAF con mutación *naïve* al tratamiento con un inhibidor de BRAF y 0,73 (IC del 95%: 0,48, 1,11) en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Los HR de la SG para los grupos de Pembrolizumab en conjunto con un inhibidor de ipilimumab fueron 0,61 (IC del 95%: 0,46, 0,82) en BRAF sin mutación,

0,69 (IC del 95%: 0,33, 1,45) en BRAF con mutación *naïve* al tratamiento con un inhibidor de BRAF y 0,75 (IC del 95%: 0,45, 1,26) en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. La TRG de los grupos de Pembrolizumab en conjunto frente a ipilimumab fue del 34% frente al 13% en BRAF sin mutación, del 41% frente al 13% en BRAF con mutación *naïve* al tratamiento con un inhibidor de BRAF y del 21% frente al 6% en BRAF con mutación con tratamiento previo con un inhibidor de BRAF.

Se realizó también una evaluación de la respuesta en pacientes con expresión de PD-L1 positivo (n=671; 80%) frente a PD-L1 negativo (n=150; 18%). Entre los pacientes que eran evaluables en cuanto a expresión de PD-L1 (98%), el 82% eran PD-L1 positivo y el 18% eran PD-L1 negativo. Los HR de la SLP (grupos de Pembrolizumab en conjunto [10 mg/kg cada 2 o 3 semanas] frente a ipilimumab) fueron 0,53 (IC del 95%: 0,43, 0,65) en pacientes PD-L1 positivo y 0,73 (IC del 95%: 0,47, 1,11) en pacientes PD-L1 negativo. Los HR de la SG en los grupos de Pembrolizumab en conjunto frente a ipilimumab fueron 0,56 (IC del 95%: 0,43, 0,73) en pacientes PD-L1 positivo y 0,95 (IC del 95%: 0,56, 1,62) en pacientes PD-L1 negativo. Las TRG en los grupos de Pembrolizumab en conjunto frente a ipilimumab fueron del 37% frente al 12% en pacientes PD-L1 positivo y del 18% frente al 11% en pacientes PD-L1 negativo.

Tabla 5. Resumen del diseño del estudio: Keynote 001

Referencia: EMA_CHMP assessment report (2), Adil Daud et al, 2015 (8), Omid Hamid et al, 2013(9)

Resumen del ensayo:

Keynote 001 es un ensayo fase I multicéntrico y abierto en pacientes con melanoma metastático o localmente avanzado, cáncer de pulmón no microcítico y tumores sólidos avanzados. El ensayo fue inicialmente diseñado como un estudio estándar de escalada de dosis, llamada parte A, a partir del cual se fueron generando diferentes estudios fase II. El estudio se expandió para evaluar la eficacia en melanoma en parte B (denominada parte B1) y que fue evolucionando hasta tener 4 cohortes diferentes en melanoma (B1, B2, B3 y D) y otras 2 cohortes para evaluar la actividad de Pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico.

Tipo de ensayo clínico

Estudio de fase I, multicéntrico, abierto para evaluar la seguridad y tolerabilidad de Pembrolizumab en melanoma, cáncer de pulmón no microcítico y tumores sólidos avanzados.

Nº de pacientes: En este estudio de fase I se han incluido más de 1000 pacientes de los cuales 655 pacientes con melanoma metastático o irresecable, entre los que se incluyen pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab y pacientes refractarios a ipilimumab.

Parte B1 (IPI naïve y Tratados previamente con IPI): 135.
22 pacientes a 2mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas.
56 pacientes a 10mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas.
57 pacientes a 10mg/kg de Pembrolizumab cada 2 semanas..

Para este grupo los tratados con IPI se definían como progresión de la enfermedad confirmada dentro de los 6 meses de la primera dosis de ipilimumab. Los pacientes con mutación BRAF no tenían que haber sido tratados con un inhibidor de BRAF para ser incluidos en el estudio.

Parte B2 (Refractario a IPI): 173 pacientes se incluyeron en esta cohorte
89 pacientes recibieron 2mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas.
84 pacientes recibieron 10mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas.

Parte D (IPI naïve): 103 pacientes se incluyeron en esta cohorte
51 pacientes recibieron 2mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas.
52 pacientes recibieron 10mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas.

Parte B3 (IPI-naïve y expuestos a IPI): 244 pacientes se incluyeron en esta cohorte
121 pacientes recibieron 10mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas.
123 pacientes recibieron 10mg/kg de Pembrolizumab cada 2 semanas.

Para estas 3 cohortes los pacientes previamente tratados con ipilimumab se referían a pacientes que presentaban progresión de la enfermedad confirmada dentro de las 24 semanas de la última dosis de ipilimumab y se requería haber tenido dos o más dosis de ipilimumab. Para los pacientes que presentaban mutación en BRAF se requirió haber recibido un inhibidor de BRAF para los tratados previamente con IPI pero no para los IPI naïve.

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control. Pembrolizumab 2mg/kg cada 3 semanas, 10mg/kg cada 3 semanas

y 10 mg/kg cada dos semanas. No fármaco control.

Duración del tratamiento

- Objetivos:

El criterio de valoración principal de este estudio fue la seguridad y la tolerabilidad de Pembrolizumab. La evaluación de la actividad antitumoral de Pembrolizumab en pacientes tratados con ipilimumab y sin tratamiento previo con ipilimumab fue un criterio de valoración secundario.

Los objetivos han ido variando durante el desarrollo del estudio. Ver ensayo NCT01295827 en clinicaltrials.gov.

- Variables:

-variable principal: Tasa de respuesta global definida como el porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta completa o parcial basada en los criterios RECIST v1.1

-variables secundarias: proporción de control de la enfermedad, definida como la suma de las respuestas completas y parciales o el porcentaje de enfermedad estable como la mejor respuesta global, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Todos los pacientes tenían 18 años o más con melanoma metastásico o localmente avanzado irresecable, medible, con estado funcional adecuado (ECOG de 0 ó 1) y función adecuada de los órganos. No era necesaria una resonancia magnética basal según el protocolo en pacientes sin metástasis cerebrales previamente conocidas. Para las cohortes no aleatorizadas (cohorte B1), los pacientes tratados con ipilimumab se definieron como aquellos con enfermedad progresiva inequívoca dentro de los 6 meses después de la primera dosis de ipilimumab y con 2 o menos tratamientos sistémicos previos. No era necesario inhibidor de BRAF en caso de melanoma mutado en *BRAF*. Tenían que presentar una resolución completa de los acontecimientos adversos (AA) relacionados con ipilimumab y sin tratamiento para los AA durante ≥ 4 semanas antes del reclutamiento para los pacientes tratados con ipilimumab. Para los pacientes pertenecientes a las cohortes aleatorizadas (cohorte B2 y D), los pacientes refractarios a ipilimumab se definieron como aquellos con enfermedad progresiva confirmada dentro de las 24 semanas después de la primera dosis de ipilimumab, eran necesarias ≥ 2 dosis de ipilimumab y podían tener tratamientos sistémicos previos ilimitados. Se exigía un inhibidor de BRAF en pacientes refractarios a ipilimumab, pero no en pacientes sin tratamiento previo con ipilimumab con melanoma mutado en *BRAF*. Debían presentar una resolución de los AA relacionados con ipilimumab a grado 0-1, permitiéndose < 10 mg/día de prednisona o equivalente durante ≥ 2 semanas antes de la primera dosis en pacientes refractarios a ipilimumab.

Los criterios de exclusión fundamentales incluyeron melanoma de origen ocular, tratamiento previo con un agente bloqueante de PD-1 o de PD-L1, tratamiento inmunosupresor sistémico actual, infecciones activas o enfermedades autoinmunitarias y metástasis activas en el SNC. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas previamente, sin signos de progresión en el SNC durante 8 semanas de acuerdo con la tomografía computarizada o la resonancia magnética, eran elegibles para participar.

- Análisis estadístico

Se definió la TRO (Tasa de Respuesta Objetiva) como el número de pacientes con una RC (Respuesta Completa) o una RP (Respuesta Parcial) dividido por el número total de pacientes que tenían enfermedad medible en el momento basal y recibieron al menos una dosis de tratamiento. Se calcularon la TRO y el IC exacto bilateral del 95%. La TRO se evaluó usando los siguientes dos grupos de criterios:

- El CRri evaluado por el investigador a partir de datos notificados por el investigador
- El RECIST v1.1, evaluado mediante una revisión radiológica central, independiente

De los 135 pacientes incluidos en las cohortes no aleatorizadas, 117 tenían enfermedad medible radiográficamente evaluada mediante revisión central y fueron incluidos en el análisis de RECIST v1.1. Los otros análisis de la eficacia (CRri evaluada por el investigador, SLP y SG) se basaron en los datos de los 135 pacientes de la cohorte no aleatorizada.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

El estudio Keynote 001 se diseñó como un estudio de fase I de escalada de dosis con diferentes cohortes de expansión en pacientes con melanoma avanzado y cáncer de pulmón no microcítico, evolucionando a distintos estudios de fase II. En estas cohortes se incluyeron distintas poblaciones, como son pacientes naïve al tratamiento con ipilimumab, pacientes refractarios al tratamiento con ipilimumab, pacientes con mutación *BRAF*, y pacientes con distinta expresión de PDL1. También se han probado distintas dosis del fármaco. Todo esto y las diferentes enmiendas que ha tenido el estudio puede hacer la interpretación de los resultados algo complicada, sin embargo todos los resultados obtenidos han sido corroborados y confirmados en los dos estudios principales sobre eficacia de Pembrolizumab descritos anteriormente: Keynote 002 y Keynote 006.

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio: Keynote 001
Referencia: Pembrolizumab_EPAR (2), Adil Daud et al, 2015 (9)

Variable	Pembrolizumab distintas dosis 2mg/kg cada 2 semanas 10mg/kg cada 2 semanas 10mg/kg cada 3 semanas
Tasa de respuesta global % (95% CI)	33% (30-37)
Respuesta completa % (95% CI)	8 (6-11)
Mediana SLP (95% CI)	4.4 meses (3.1-5.5)
SLP a 12 meses	35%
Mediana de Supervivencia global (95% CI)	22.8 meses (19.8-28.7)
Supervivencia Global a los 12 meses	66%
Supervivencia Global a los 24 meses	49%
Mediana de duración de la respuesta	28.5 meses
Tasa de respuesta global como primera línea de tratamiento (confirmado por RECIST v1.1, central review)	45% 14% de Respuesta completa 50% de tasa de respuesta global en BRAF mutados
Supervivencia global a los 2 años	60%
Mediana de duración de la respuesta en primera línea (rango)	No alcanzada (2.7+-27.5+)

- 1) Tasa de respuesta global, respuesta completa y duración de la respuesta para la población total de 655 pacientes⁹.

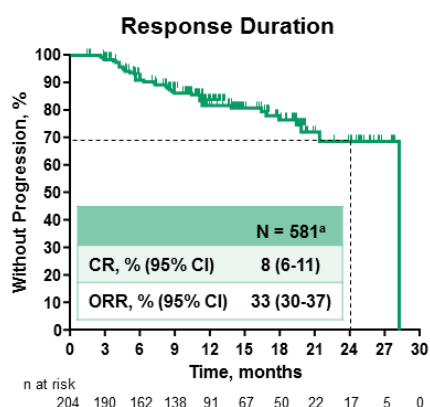
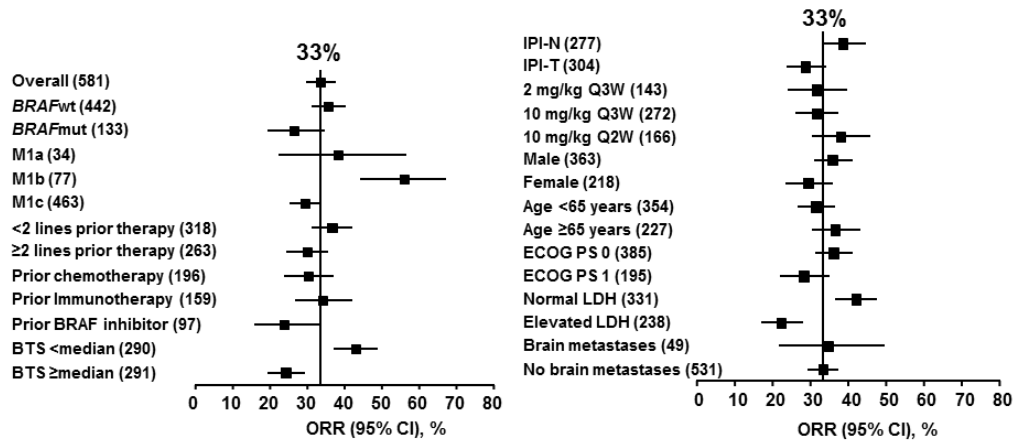


Figura 7: La tasa de respuesta global para los 655 pacientes de melanoma metastásico o irresecable fue de un 33% con una respuesta completa del 8%. La duración de la respuesta fue de 28.5 meses

- 2) Tasa de respuesta global para subgrupos específicos de pacientes⁹. Figura 8



3) Supervivencia libre de progresión y supervivencia global para la población de 655 pacientes de melanoma tratados con Pembrolizumab⁹.

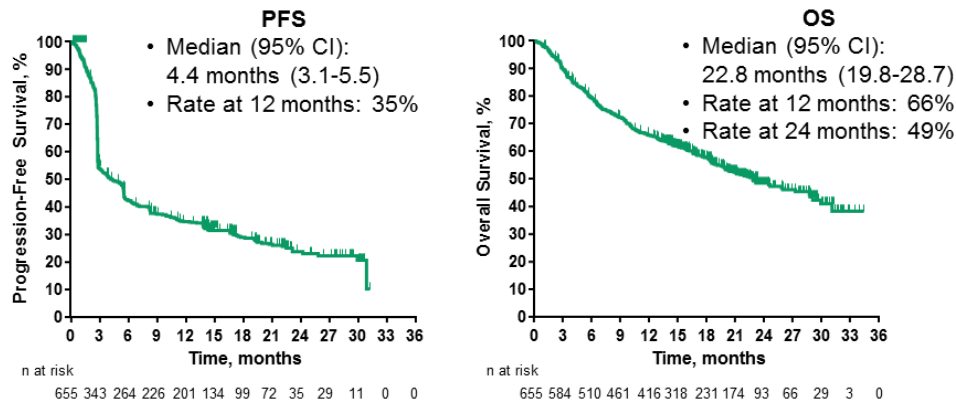


Figura 9: A los 12 meses la supervivencia libre de progresión fue de un 35% y la supervivencia global de un 66%. La mediana para la supervivencia libre de progresión fue de 4.4 meses y la mediana de supervivencia global de 22.8 meses.

4) Duración de la respuesta para pacientes naïve. Análisis para tratamiento en primera línea⁹.

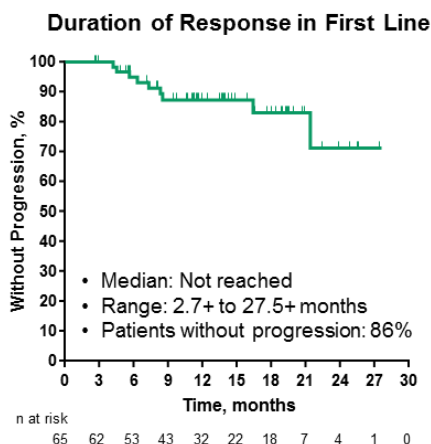


Figura 10: El número de pacientes naïve entre los 655 del total de los pacientes fue 152 (los pacientes con melanoma ocular fueron excluidos). La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó (rango de 2.7+ a 27.5+). Un 86% de los pacientes se encontraban sin progresión

5) Supervivencia libre de progresión y supervivencia global para pacientes naïve⁹.

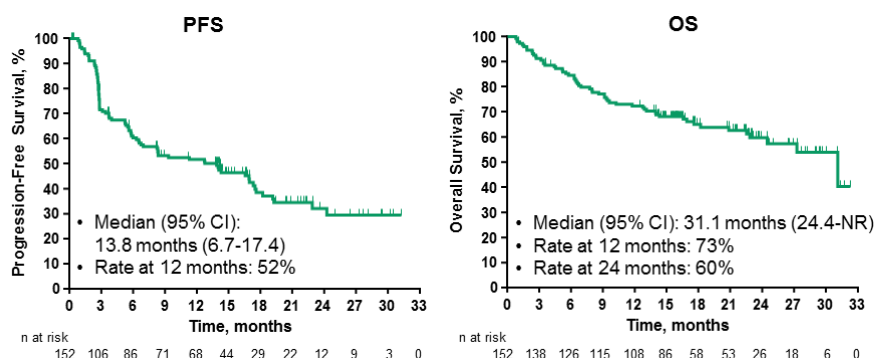


Figura 11: La supervivencia libre de progresión a los 12 meses para pacientes naïve fue de 52% con una mediana de 13.8 meses (6.7-17.4). La supervivencia global a las 12 meses es de 73% y de 60% a los 24 meses, con una supervivencia global media de 31.1 meses (24.4 No alcanzada).

6) Comparación de pacientes tratados previamente tratados con ipilimumab vs pacientes naïve que reciben 2mg/kg cada 3 semanas (posología recomendada para melanoma irresecable o metastásico):

En la ficha técnica de Pembrolizumab¹ publicada el día 30 de Julio de 2015 en la página Web de la EMA, se muestran los resultados de una población de pacientes que recibieron 2mg/kg de Pembrolizumab cada 3 semanas: 89 de estos pacientes habían sido tratados previamente con ipilimumab y 51 pacientes que eran naïve para el tratamiento con ipilimumab.

Se determinó la eficacia mediante la tasa de respuesta global (RECIST v1.1) como primera variable. También se determinó la proporción de control de la enfermedad (DHR, considerando las respuestas completas, parciales y los casos de enfermedad estable), la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. La respuesta tumoral se evaluó en intervalos de 12 semanas. La figura 12 muestra las medidas de eficacia en pacientes previamente tratados o pacientes naïve al tratamiento con ipilimumab, que recibieron la dosis recomendada en la ficha técnica.

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
Mejor respuesta global* porROI[†]		
% 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%
Duración de la respuesta[§]		
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (2,8+, 14,3+)	No alcanzada (1,6+, 13,8+)
% que continúan	86% [¶]	82% [#]
SLP		
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%
SG		
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 HRiterios 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

Figura12: Respuesta a Pembrolizumab 2mg/kg cada 3 semanas en pacientes con melanoma metastásico o irresecable1.

Los resultados para pacientes previamente tratados con ipilimumab (n=84) y naïve al tratamiento con ipilimumab (n=52) que recibieron 10mg/kg cada 3 semanas fueron similares a la población que recibió 2mg/kg de Pembrolizumab.

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados²

La evaluación de beneficio-riesgo de Pembrolizumab en el tratamiento del melanoma avanzado se ha realizado en los estudios Keynote 001, Keynote 002 y Keynote 006 incluyendo a más de 2.000 pacientes con melanoma, de los cuales, más de 1.500 pacientes han recibido Pembrolizumab. 427 pacientes con la mutación de *BRAF* V600 han sido tratados con Pembrolizumab en los estudios Keynote 001, Keynote 002 y Keynote 006, lo que supone un 28% del total de pacientes tratados con Pembrolizumab

En conclusión, los datos presentados en los estudios descritos anteriormente, el estudio Keynote 001 (cohorte B1, B2, B3 y D), el estudio Keynote 002 (estudio de Pembrolizumab vs quimioterapia en pacientes con melanoma avanzado que son refractarios al tratamiento con ipilimumab) y Keynote 006 (estudio de Pembrolizumab comparado con ipilimumab), apoyan la aprobación de Pembrolizumab para su comercialización para pacientes con melanoma avanzado.

Es importante destacar que en el desarrollo clínico de Pembrolizumab se ha realizado buscando una mejor opción a los tratamientos actuales disponibles para los pacientes con melanoma metastásico o irresecable. Con el estudio Keynote 006 se ha demostrado la

superioridad de Pembrolizumab sobre el tratamiento con ipilimumab, tratamiento estándar actual para el melanoma avanzado, y por tanto justifica su uso en primera línea de tratamiento. Con el estudio Keynote 002 se ha demostrado superioridad de Pembrolizumab con respecto al uso de quimioterapia en aquellos pacientes que han sido refractarios a ipilimumab, justificando así el uso de Pembrolizumab como mejor opción a la quimioterapia después del uso de ipilimumab.

Se han estudiado distintas dosis de Pembrolizumab y diferentes pautas de administración. Todas las dosis presentaron la misma eficacia sin diferencias significativas entre las distintas dosis comparadas. No hay evidencias para pensar que una dosis puede ser superior a otra, por lo que la dosis recomendada final hace referencia a la dosis más baja administrada con menor frecuencia, 2mg/kg cada 3 semanas^{2,3}.

La misma conclusión en términos de seguridad y eficacia se obtiene para el subgrupo de pacientes que presentan la mutación BRAF V600 y para los pacientes que tienen expresión de PDL-1 negativa. Todos los estudios descritos anteriormente se encuentran activos y pendientes de un análisis final de resultados con mayor seguimiento².

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

M. Tan and L. Quintal, 2015. **Pembrolizumab: a novel antiprogrammed death 1 (PD-1) monoclonal antibody for treatment of metastatic melanoma.** J Clin Pharm Ther. 2015 Jun 29.

Tras haber realizado una búsqueda sobre Pembrolizumab, MK3475 y lambrolizumab en PubMed, entre julio de 2013 y diciembre de 2014, se puede concluir que Pembrolizumab ha demostrado actividad antitumoral en pacientes con melanoma avanzado, que han recibido tratamiento previo para el melanoma, incluido ipilimumab. Pembrolizumab tiene un perfil de toxicidad mejor que otros tratamientos de inmunoterapia.

Su posicionamiento terapéutico está todavía por definir, tanto en monoterapia como en combinación con otros tratamientos. Comparado con otras terapias inmunológicas, Pembrolizumab, que es similar a nivolumab, a través de la inhibición de la señalización de la ruta de PD-1, activa la respuesta inmune de manera más específica en contra de las células tumorales.

Luisa Carbognin, Sara Pilotto, Michele Milella et al, 2014, **Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers.** PLoS One. 2015 Jun 18;10(6):e0130142.

Se realizó un análisis de los datos disponibles en la literatura sobre la actividad de nivolumab, Pembrolizumab y MPDL3280A, para ver la relación entre la respuesta y la expresión de PD-L1 en diferentes tipos de tumor como melanoma, CPNM y cáncer genitourinario.

Se eligieron 20 ensayos clínicos que habían sido publicados en revistas, o presentados en congresos tales como ASCO, ESMO, WCLC y CMSTO hasta Febrero de 2015, (Pubmed, www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed, ASCO, www.asco.org, ESMO, www.esmo.org, WCLC, www.iaslc.org, y CMSTO (www.thoracicsymposium.org). De estos ensayos, en 12 (921 pacientes) el tratamiento fue nivolumab, en 4 (382 pacientes), Pembrolizumab y en otros 4, (172 pacientes) MPDL3280A.

A pesar de la heterogeneidad, de la comparación no-prospectiva y que la tasa de respuesta global no fue analizada en todos los pacientes tratados, los resultados descritos aquí demuestran que los pacientes con un diagnóstico de melanoma, CPNM y cáncer genitourinario que son PD-L1 positivo, tienen mayor posibilidades de responder a nivolumab, Pembrolizumab y en menor medida, a MPDL3280, que los que son PD-L1 negativo.

La expresión de PD-L1 puede convertirse en un biomarcador para optimizar la estrategia de tratamientos inmunoterápicos. Sin embargo, se necesita hacer una validación y estandarizar el punto de corte de PD-L1, para que la expresión de PD-L1 pueda ser un biomarcador predictivo de respuesta.

Olivier Michielin and Christoph Hoeller. 2015 **Gaining momentum: New options and opportunities for the treatment of advanced melanoma**. Cancer Treat Rev. 2015.

La inhibición de los mecanismos de regulación de los linfocitos T supone un enfoque novedoso en la inmunoterapia, ya que libera los mecanismos de freno naturales del sistema inmune y compromete el sistema inmune adaptativo. Este tipo de inhibidores ofrecen numerosas ventajas en comparación con otras terapias, incluyendo una respuesta más duradera que citokinas como IL-2 e IFN- α , y producen menos resistencia que la quimioterapia y las terapias dirigidas.

Marlana Orloff†, Matias E Valsecchi and Takami Sato, 2015. **Successes and setbacks of early investigational drugs for melanoma**. Expert Opin Investig Drugs. 2015 Aug;24(8):993-7.

En los últimos 10 años, seis fármacos nuevos para el melanoma metastásico han sido aprobados por la FDA, entre los cuales encontramos inhibidores inmunológicos de los checkpoint y terapias dirigidas a la vía MAP-kinasa.

El descubrimiento de moléculas como ipilimumab, Pembrolizumab, nivolumab, vemurafenib, trametinib y dabrafenib ha revolucionado el algoritmo de tratamiento del melanoma.

Actualmente se están investigando nuevas moléculas en fases tempranas y tardías. Sin embargo, la dificultad está en determinar el algoritmo de tratamiento apropiado. El punto crítico es definir cuál es la combinación o secuencia de tratamiento adecuado de cada clase terapéutica.

Joel Sunshine and Janis M Taube, 2015. **PD-1/PD-L1 inhibitors**. Curr Opin Pharmacol. 2015;23:32-8. Epub 2015 Jun 2.

Los datos presentados sobre los diferentes tratamientos anti-PD1 han llevado a la FDA a la aprobación de Pembrolizumab y nivolumab para el tratamiento de melanoma en 2014. Ambos han sido aprobados para pacientes refractarios a ipilimumab e inhibidores de BRAF (para tumores con mutación en BRAF). A comienzos del 2015, la FDA también ha aprobado nivolumab para pacientes con CPNM, que han fallado a tratamiento con quimioterapia basada en platino. Por otro lado, se están desarrollando programas de investigación de nivolumab para Linfoma Hodgkin resistente y MPDL2380A para cáncer de vejiga avanzado. Las diferencias en eficacia y seguridad de los distintos fármacos que bloquean PD-1 y PD-L1 se tendrán que demostrar en ensayos directos comparativos. La combinación de nivolumab e ipilimumab para el tratamiento de melanoma avanzado y RCC también ha demostrado actividad, aunque todavía queda pendiente reducir la intensidad de los efectos adversos relacionados con la inmunidad.

Metcalf W, Anderson J, et al., 2015. **Anti-programmed cell death-1 (PD-1) monoclonal antibodies in treating advanced melanoma**. Discov Med. 2015 May;19(106):393-401.

Los fármacos anti-PD1 han supuesto un cambio en la opinión de lo que hasta ahora se tenía de la inmunoterapia. Aunque producen respuestas duraderas, éstas suelen ser tardías y sólo un subgrupo de pacientes se beneficia. Pembrolizumab y nivolumab producen tasas de respuesta altas comparadas con sus predecesores: IL-2 o ipilimumab.

Tanto Pembrolizumab como nivolumab son seguros y efectivos en pacientes con melanoma avanzado, tanto en primera línea como en segunda, independientemente del estado de mutación de BRAF y habiendo recibido previamente ipilimumab.

Se esperan los datos de supervivencia global de los ensayos fase III en melanoma avanzado, para poder así determinar cuál sería el algoritmo de tratamiento en primera y segunda línea. Además de esto, ya hay ensayos clínicos diseñados para determinar la eficacia de los anti-PD1 en otros contextos: como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma resecado de alto riesgo de estadio III-IV o en pacientes con metástasis cerebrales activas.

Desde el punto de vista de seguridad, los anti-PD1 tienen un ratio beneficio-riesgo favorable comparado con ipilimumab o quimioterapia. Aunque hay que tener en cuenta su perfil de toxicidad inmunológica, con posibles casos de neumonitis y fallo renal agudo, que es diferente en el tratamiento con ipilimumab. Como poco a poco los anti-PD-1 se están incluyendo en la práctica clínica habitual, se irá definiendo mejor la prevalencia y naturaleza de los efectos adversos inmunológicos, así como estrategias para el manejo de éstos.

Una de las preguntas que queda por resolver es si un fármaco es superior al otro. Si se comparan ensayos clínicos cruzados, el perfil de seguridad y eficacia de los anti-PD1 son similares. Una de las diferencias es la pauta de administración, Pembrolizumab puede ser más conveniente porque se administra cada 3 semanas en vez de cada 2, como es el caso de nivolumab. En ambos casos, las respuestas suelen aparecer a las 8-12 semanas de tratamientos respectivamente. Esta diferencia en el tiempo de la respuesta se debe al diferente esquema a la hora de evaluar la enfermedad. Todavía no queda claro si la dosis afecta a la respuesta.

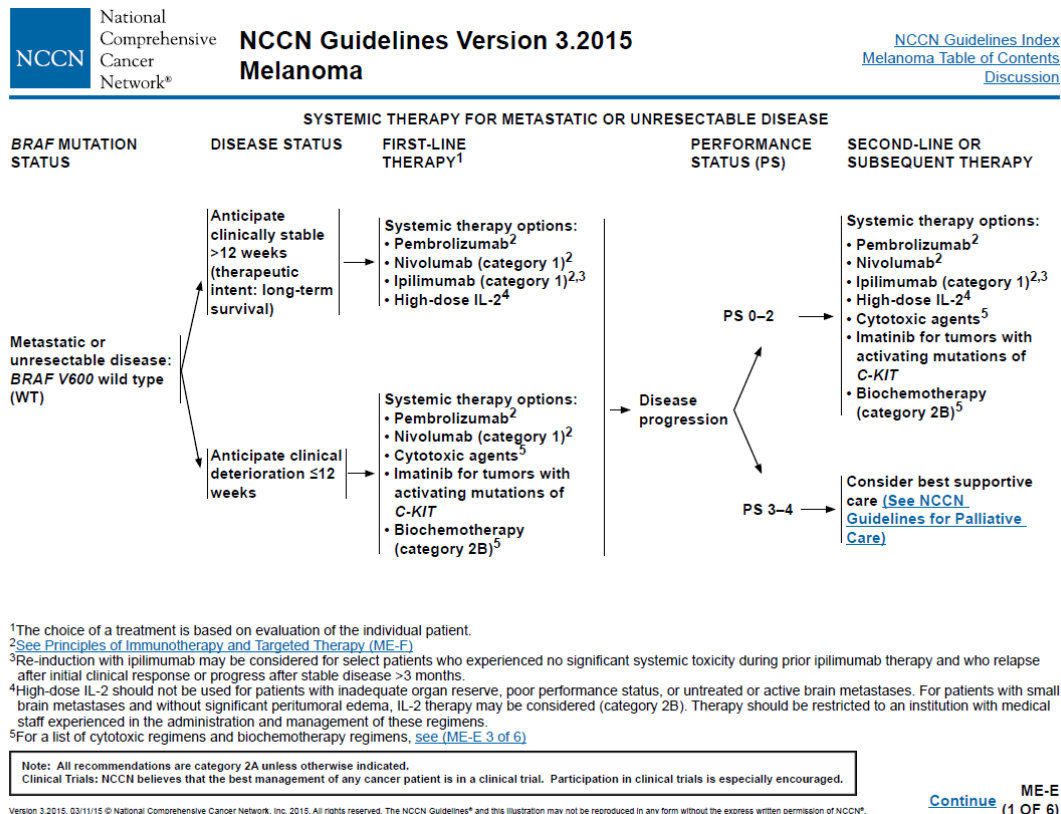
Aunque ahora mismo la indicación de los anti-PD1 es para pacientes con melanoma avanzado que han progresado a ipilimumab y a un inhibidor de BRAF, algunos expertos recomiendan que ya que los anti-PD1 han demostrado una eficacia mejor que ipilimumab, se utilicen en primera línea en pacientes con melanoma BRAF no mutado. Sin embargo, no está claro si ipilimumab seguido de un anti-PD1 es más efectivo que la secuencia al revés. Hasta ahora, los clínicos estaban de acuerdo en que los inhibidores de BRAF deben ser usados como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma avanzado BRAF mutado, con sintomatología, metástasis cerebrales o una LDH elevada, que necesitan una respuesta rápida, ya que con ipilimumab esto no lo conseguirían.

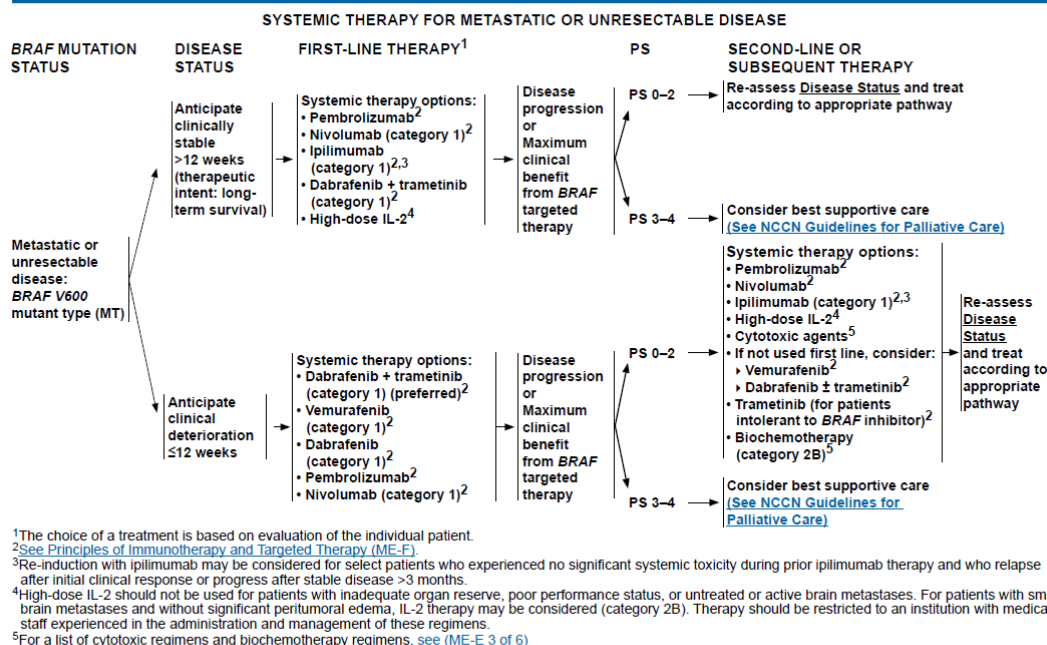
Esto no es así con los tratamientos anti-PD1 pero la secuencia óptima para el subgrupo de pacientes con melanoma BRAF mutado está todavía por determinar.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

La única guía internacional donde se ha incluido los tratamientos de terapia anti-PD1 para el tratamiento del melanoma es la guía NCCN versión 3.2015, donde Pembrolizumab se posiciona como primera línea de tratamiento para pacientes con melanoma metastásico o irresecable no mutado en BRAF y para los pacientes que presentan mutación BRAF y que no presenten síntomas de rápida progresión del tumor.

A continuación se muestran las recomendaciones de guía NCCN para el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable.





Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2015, 03/11/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

[Continue](#) ME-E
(2 OF 6)

En cuanto a fuentes secundarias, se ha publicado recientemente el informe de evaluación de Pembrolizumab en el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado tras progresión al tratamiento con ipilimumab, primera de las indicaciones evaluadas por este organismo, recomendando el tratamiento con pembrolizumab tras progresión a ipilimumab y para pacientes con mutación BRAF V-600, a un inhibidor del BRAF o MEK. La evaluación del NICE de pembrolizumab en el tratamiento de pacientes que no han recibido previamente ipilimumab continúa en marcha, y está prevista su publicación en Enero de 2016

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación.

Tabla 3. Comparación con otros medicamentos similares

Nombre	Pembrolizumab®	Yervoy®	Opdivo®
Presentación	50mg de concentrado en polvo para solución para infusión	5mg/ml concentrado para solución para infusión	10mg/ml concentrado para solución para infusión
Posología	2mg/kg administrado por vía intravenosa durante 30 min cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la	3mg/kg administrado por vía intravenosa durante 90 min cada 3 semanas durante 4 ciclos. Los pacientes deben recibir las 4 dosis según lo toleren independientemente de la aparición de nuevas lesiones o HRecimiento	3mg/kg administrado intravenosamente durante 60min cada 2 semanas a menos que ya no sea beneficioso para el paciente o no lo tolere.

	enfermedad hasta que se confirme la progresión de la enfermedad	de la lesión.	
Principio activo	Pembrolizumab, anticuerpo monoclonal anti-PD-1 humanizado (IgG4/isotopo Kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) producido en células de ovario de hámster chino mediante ADN recombinante	Ipilimumab, anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4 humano (IgG1k) producido en células de ovario de hámster chino mediante ADN recombinante	Nivolumab, anticuerpo monoclonal anti-PD-1 humano (IgG4) producido en células de ovario de hámster chino mediante ADN recombinante.

4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

El estudio Keynote 006 compara directamente la seguridad y eficacia de Pembrolizumab vs ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado que no han recibido tratamiento previo con ipilimumab. Se ha demostrado que Pembrolizumab comparado con ipilimumab, aumentó de manera significativa la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con menos eventos de alto grado toxicidad en pacientes con melanoma avanzado⁶.

En cuanto a la comparación de Pembrolizumab con nivolumab, ambos tienen el mismo mecanismo de acción y poseen un perfil de seguridad y eficacia similar y a su vez distinto a los tratamientos con quimioterapia^{1, 10}. Pembrolizumab tiene una posología que puede resultar más cómoda para el paciente por el tiempo de infusión y la frecuencia, 30 min de infusión cada 3 semanas vs 60min de infusión cada 2 semanas, que es la posología de Nivolumab.

Más de 1.500 pacientes han recibido Pembrolizumab en los ensayos clínicos descritos anteriormente, de estos, 436 (28%) pacientes tenían la mutación de *BRAF* V600^{3,6,8}. En comparación con los estudios de registro de Nivolumab para pacientes IPI naïve, 606 pacientes fueron tratados con Pembrolizumab en los estudios Keynote 006 y Keynote 001 (215 pacientes eran *BRAF* mutado)^{6,1} vs 210 pacientes IPI naïve que recibieron Nivolumab en el estudio CA209066¹⁰ (solo incluyó *Braf* wt)¹⁰. En el caso de los estudios que incluyen pacientes tratados previamente con ipilimumab, 446 pacientes de los estudios Keynote 002 y 001 fueron tratados con Pembrolizumab (97 pacientes en este grupo eran *BRAF* mutado)^{3,1} vs 272 pacientes tratados previamente con ipilimumab del estudio CA209037 (número de pacientes *Braf* mutado n=26)¹⁰.

Pembrolizumab es un anticuerpo humanizado monoclonal IgG4/kappa de alta afinidad que bloquea al receptor de PD-1 del linfocito evitando así su inactivación y manteniendo activa la respuesta inmune del organismo frente al tumor. A pesar de ser un anticuerpo humanizado que podría tener capacidad de generar autoinmunidad, es rara la aparición de anticuerpos en contra de Pembrolizumab en los pacientes tratados¹.

Los estudios también han demostrado que los anticuerpos monoclonales que tienen como diana PD-1 o su ligando PDL-1 generan una respuesta anti-tumoral significativa con menos toxicidad que el tratamiento actual estándar considerado para melanoma, ipilimumab.

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Pembrolizumab ha demostrado que es eficaz para el tratamiento en adultos de melanoma metastásico o irresecable, tanto en pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia como en aquellos que recibieron quimioterapia para enfermedad avanzada.

Según la guía internacional NCCN versión 3, 2015, Pembrolizumab se recomienda en primera línea de tratamiento en pacientes que no presenten mutación en BRAF, tanto para pacientes que se prevén estén estables por más de 12 semanas, como para pacientes con signos y/o síntomas de rápida progresión del tumor.

Para pacientes con melanoma metastásico o irresecable que presentan mutación BRAFV600, Pembrolizumab se recomienda como primera línea de tratamiento para pacientes sin síntomas de progresión rápida del tumor. Para pacientes con síntomas de progresión rápida del tumor se recomienda tratar primero con inhibidor de BRAF y/o inhibidor de MEK y Pembrolizumab en segunda línea de tratamiento (NCCN versión 3, 2015).

4.6.2. Categorización

El 17 de Enero de 2013, la FDA basándose en los resultados preliminares del ensayo Keynote 001 en comparación con las terapias disponibles para melanoma, concedió a Pembrolizumab la categoría de Breakthrough therapy designation para el tratamiento de 1) melanoma metastásico o irresecable que es refractario al tratamiento con ipilimumab y 2) tratamiento de melanoma metastásico o irresecable en pacientes que no han recibido tratamiento previo con ipilimumab. También recibió la designación de Priority Review y la designación de medicamento huérfano. La designación de Priority Review se le asigna a fármacos que tienen potencial para mejorar de manera significativa la seguridad y eficacia de una condición médica grave. FDA news release (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm412802.htm>)

4.6.3. Innovación

Pembrolizumab fue el primer fármaco aprobado por la FDA que bloquea la ruta de muerte celular programada 1 (PD1), la cual evita que el sistema inmune ataque a las células tumorales.

La respuesta inmune natural juega un papel importante para evitar la proliferación celular descontrolada. En el caso de la respuesta de los linfocitos T la amplitud y calidad de la respuesta inducida por el reconocimiento de un antígeno están regulada por el balance entre una serie de señales co-estimuladoras e inhibidoras que constituyen los puntos de control inmunitarios. La desregulación de estas proteínas implicada en los puntos de control del sistema inmune suele ser un mecanismo de resistencia de los tumores para evitar ser reconocidos y eliminados por el sistema inmune.

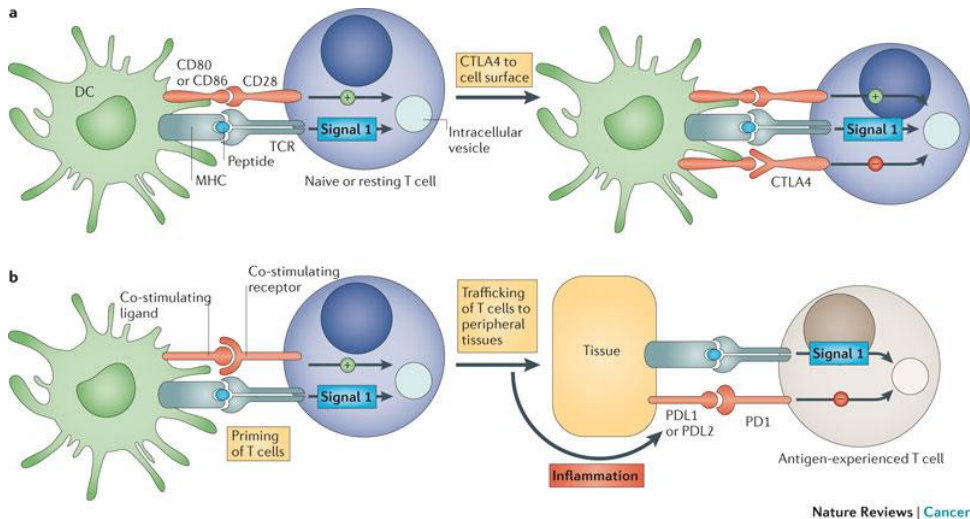


Figura 12: Mecanismo de acción de CTLA-4 y PD-1¹¹.

El antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4), y la proteína de muerte programada PD-1 son dos receptores implicados en el control inmunitario que han sido dianas para obtención de nuevas terapias contra el cáncer. CTLA-4 se expresa en los linfocitos T y está implicado en la respuesta temprana de los linfocitos T. El bloqueo de la señal inhibitoria del receptor CTLA-4 mediante anticuerpos monoclonales induce la activación del linfocito T favoreciendo la respuesta inmune contra el tumor¹¹.

La proteína de muerte programada 1 PD-1 es un receptor inhibitorio que se expresa en los linfocitos T de tejidos periféricos. La unión de PD-1 a sus ligandos, PDL-1 y PDL-2, presentes en células presentadoras de antígenos y tumores inactiva la respuesta inmunitaria del linfocito T en el microambiente tumoral. Pembrolizumab es un anticuerpo humanizado monoclonal IgG4/kappa de alta afinidad que bloquea al receptor de PD-1 del linfocito evitando así su inactivación y manteniendo activa la respuesta inmune del organismo frente al tumor.

Se ha demostrado que los fármacos anti-PD1 y anti-PDL-1 tienen una mayor selectividad por el tumor y reducida toxicidad comparado con anti-CTLA-4. El hecho de que todos los anti-PD1 comercializados y los que están aún en desarrollo clínico tengan actividad anti-tumoral clínicamente significativa en distintos tipos tumorales, revela que esta ruta de señalización se debe considerar clave para las nuevas terapias contra el cáncer basadas en activación inmunitaria¹².

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Para el tratamiento de melanoma metastásico o irresecable, la eficacia de Pembrolizumab no se asoció al uso de ningún biomarcador.

Aunque la expresión de PDL1 puede ser predictivo de respuesta en pacientes con melanoma avanzado, respuestas duraderas se han observado también en pacientes con expresión de PDL-1 negativo. Por tanto deben estudiarse otros marcadores aparte de PDL1 (como PDL-2, firma de RNA, etc) que sean predictivos de la eficacia de Pembrolizumab. Más estudios son necesarios para definir el uso de un biomarcador como predictor de la respuesta de Pembrolizumab².

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento.

En 2012 la incidencia de melanoma fue de 5.004 nuevos casos en España, con 967 muertes por melanoma y una prevalencia a 5 años de 19.792 casos¹³

Según la fuente Decision Resources Report 2014¹⁴, la previsión de incidencia de melanoma metastásico en España para los años 2016, 2017, 2018 y 2019 son las siguientes:

	2016	2017	2018	2019
Metastatic Melanoma Patients	993	1.011	1.029	1.048

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

La elevada utilidad terapéutica que Pembrolizumab puede aportar en el tratamiento del melanoma metastásico deriva del incremento de la eficacia medida en términos de tasa de respuesta global y de la mayor durabilidad de dicha respuesta, lo que finalmente se ha traducido en una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante de supervivencia global en comparación con el tratamiento estándar de pacientes con melanoma avanzado o metastásico, ipilimumab. Estas características de eficacia se acompañan de un perfil de toxicidad tolerable y manejable. La no utilización de Pembrolizumab podría suponer un detrimento sustancial en la evolución y en la supervivencia de los pacientes con melanoma avanzado:

- Pembrolizumab ha sido el primer tratamiento anti-PD-1 en demostrar una ventaja significativa y clínicamente relevante en supervivencia en comparación con ipilimumab, el estándar de tratamiento en primera línea del melanoma avanzado. Debería ser considerado como una opción de tratamiento de primera línea.
- En los ensayos clínicos de registro, Pembrolizumab mostró tasas de respuesta global significativamente superiores en comparación con la quimioterapia o ipilimumab en pacientes tratados o no previamente con ipilimumab respectivamente. Pembrolizumab produce además beneficios duraderos en los pacientes que responden al tratamiento, dado que un elevado porcentaje de estos pacientes continúan en respuesta tras una mediana de seguimiento de hasta 18 meses, lo que significa que Pembrolizumab en determinados pacientes es capaz de lograr supervivencia a largo plazo.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Punto 4.8 Ficha técnica Pembrolizumab¹

Resumen del perfil de seguridad

Pembrolizumab se asocia más frecuentemente a reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. La mayoría de éstas, incluyendo las reacciones graves, se resolvieron después de iniciar el tratamiento médico adecuado o de suspender definitivamente el tratamiento con Pembrolizumab (ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas” más abajo).

Se ha evaluado la seguridad de Pembrolizumab en ensayos clínicos en 1.012 pacientes en tres dosis (2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes (> 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 o 2. Las reacciones adversas más graves fueron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en más de 1 de 1.012 pacientes con melanoma avanzado tratados con Pembrolizumab se presentan en la Tabla 2. Estas reacciones se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan las reacciones adversas en orden de reciente de gravedad.

Reacciones adversas en pacientes con melanoma avanzado tratados con Pembrolizumab en ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	diverticulitis, neumonía, conjuntivitis, herpes zóster, infección por cándida, influenza, infección del tracto urinario, herpes oral, nasofaringitis, foliculitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	
Poco frecuentes	dolor tumoral
Raras	aHRocordon, aumento de tamaño de una neoplasia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	anemia, trombocitopenia
Poco frecuentes	neutropenia, linfopenia, leucopenia, eosinofilia
Raras	púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica,
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	trastorno autoinmune
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	hipofisitis*, hipertiroidismo, hipotiroidismo
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal, tiroiditis*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	apetito disminuido, deshidratación
Poco frecuentes	diabetes mellitus tipo 1, hiponatremia, hipocaliemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipertrigliceridemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercolesterolemia, hipercalcemia, hiperuricemia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	estado de confusión*, insomnio, ansiedad, libido

Raras	trastorno afectivo, agitación, alucinación, trance
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	cefalea, disgeusia, neuropatía periférica, mareo,
Poco frecuentes	hipoestesia, letargia, neuralgia, neuropatía periférica sensitiva, hipogeusia, síndrome de piernas inquietas, hipotonía, alteración de la memoria, temblor, alteración del equilibrio, alteración de la atención, hiperestesia, hipersomnía
Raras	edema en el cerebro, encefalopatía, epilepsia, meningitis no infectiva, síndrome miasténico, convulsión, disartria, HRisis parciales, síncope
Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco
Poco frecuentes	uveítis*, dolor ocular, alteración visual, prurito en el ojo, visión borrosa, lagrimeo aumentado, hiperemia ocular, irritación ocular, decoloración de las pestañas, fotofobia, células flotantes en el vítreo
Raras	diplopía, trastorno del ojo, trastorno del párpado, degeneración macular, edema periorbital, fotopsia
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	vértigo
Raras	vértigo posicional
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	derrame pericárdico, palpitaciones
Raras	fibrilación auricular
Trastornos vasculares	
Frecuentes	sofocos
Poco frecuentes	hipotensión, rubefacción, fenómeno de Raynaud
Raras	hipertensión, linfedema, vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	neumonitis*, disnea, tos
Poco frecuentes	dolor pleurítico, disfonía, sibilancia, congestión nasal, dolor orofaríngeo, hemoptisis, tos productiva, respiración dolorosa, epistaxis, rinorrea, estornudos
Raras	derrame pleural, congestión de las vías respiratorias
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, náuseas
Frecuentes	colitis*, vómitos, dolor abdominal*, estreñimiento, boca seca, distensión abdominal
Poco frecuentes	pancreatitis, disfagia, dolor bucal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia, gastritis, hemorroides, trastorno de diente, flatulencia, dolor gingival, estomatitis, queilitis
Raras	perforación de intestino delgado, hemorragia gastrointestinal alta, malestar epigástrico, glositis, desmineralización dental

Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	hepatitis*, colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción*, prurito*
Frecuentes	reacciones cutáneas graves*, vitíligo*, piel seca, eritema, eczema, hiperhidrosis*, hipopigmentación de la piel, alopecia
Poco frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, psoriasis, dermatitis acneiforme, dermatitis, cambios de color del pelo, pápula, reacción de fotosensibilidad, trastorno de la piel, lesión de la piel, masa cutánea, crecimiento anormal del pelo, queratosis liquenoide, cambio de color de la piel, hiperpigmentación de la piel, eritema nudoso, trastorno de la pigmentación, úlcera de la piel
Raras	acné, dermatitis de contacto
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	artralgia
Frecuentes	mialgia, pérdida de fuerza muscular, dolor musculoesquelético*, dolor en una extremidad, dolor de espalda, artritis, espasmos musculares, rigidez musculoesquelética
Poco frecuentes	miositis*, rigidez articular, hinchazón articular, polimialgia reumática, poliartritis, dolor en mandíbula, dolor óseo, dolor costal, sinovitis, cervicalgia, sacudidas musculares
Raras	fascitis plantar, artropatía, dolor tendinoso, tendinitis, tenosinovitis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	nefritis*, insuficiencia renal aguda, fallo renal, insuficiencia renal crónica, polaquiuria, disuria
Raras	incontinencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	dolor pélvico, disfunción eréctil, menorragia
Raras	dismenorrea, hematospermia, prurito genital, eritema esHRotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga
Frecuentes	astenia, pirexia, inflamación de mucosa, edema periférico, enfermedad de tipo gripal, escalofrío
Poco frecuentes	edema generalizado, dolor, dolor torácico, inflamación, alteración de la marcha, malestar torácico, intolerancia a temperatura, malestar general, edema, edema de cara, xerosis, sensación de calor, sed
Raras	dolor inflamatorio, hinchazón local, edema localizado, reacción en la zona de la inyección, hinchazón
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	aspartato aminotransferasa elevada*, alanina aminotransferasa elevada*, peso disminuido, fosfatasa alcalina en sangre aumentada

Poco frecuentes	HRreatinfosfoquinasa en sangre elevada, glutamiltransferasa gamma elevada, amilasa elevada, glucosa elevada en sangre, HRreatinina elevada en sangre, bilirrubina elevada en sangre, tiotropina disminuida en sangre, tiotropina elevada en sangre, triyodotironina elevada, triglicéridos elevados en sangre, tiroxina disminuida, colesterol elevado en sangre, tiroxina libre elevada, transaminasas elevadas, peso aumentado, calcio elevado en sangre
Raras	autoanticuerpos positivos, intervalo QT del electrocardiograma prolongado, tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada, testosterona disminuida en sangre, ácido úrico elevado en sangre, proteína C reactiva elevada, recuento elevado de eosinófilos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	reacción asociada a perfusión*

* Términos que representan a un grupo de eventos relacionados que describen a una enfermedad más que a un evento aislado. Hipofisitis incluye hipotituitarismo; tiroiditis incluye tiroiditis autoinmune; estado de confusión incluye desorientación; uveítis incluye iritis e iridociclitis; neumonitis incluye enfermedad pulmonar intersticial; colitis incluye colitis microscópica y enterocolitis; dolor abdominal incluye molestia abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen; hepatitis incluye hepatitis autoinmunitaria; erupción incluye erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción vesicular; prurito incluye urticaria y prurito generalizado; reacciones cutáneas graves incluye dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, erupción exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y prurito de Grado ≥ 3 , erupción, erupción generalizada y erupción maculopapular; vitiligo incluye despigmentación de la piel; hiperhidrosis incluye sudores nocturnos; dolor musculoesquelético incluye molestia musculoesquelética; miositis incluye miopatía y rabdomiolisis; nefritis incluye nefritis autoinmune y nefritis tubulointersticial; reacción asociada a perfusión incluye hipersensibilidad a fármaco, reacción anafiláctica, hipersensibilidad y síndrome de liberación de citoquina.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas¹

Los datos de las siguientes reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario se basan en pacientes que recibieron Pembrolizumab en tres dosis (2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas) en ensayos clínicos (ver sección 5.1). Las directrices para el manejo de estas reacciones adversas se describen en la sección 4.4.

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (ver sección 4.4¹) ***Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario***

Se produjo neumonitis en 26 (2,6%) pacientes, incluidos casos de Grado 2 o 3 en 9 (0,9%) y 5 (0,5%) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 4,3 meses (rango, 2 días a 19,3 meses). La mediana de duración fue de 2,8 meses (rango, 2 días a 15,1 meses). La neumonitis condujo a la suspensión definitiva de Pembrolizumab en 8 (0,8%) pacientes y se resolvió en 17 pacientes. La neumonitis de Grado 1 y Grado 3 se mantuvo en 8 (0,8%) y 1 (0,1%) pacientes, respectivamente.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo colitis en 16 (1,6%) pacientes, incluidos casos de Grado 2 o 3 en 5 (0,5%) y 9 (0,9%) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 4,2 meses (rango, 10 días a 9,7 meses). La mediana de duración fue de 1,4 meses (rango, 4 días a 7,2 meses). La colitis condujo a la suspensión definitiva de Pembrolizumab en 6 (0,6%) pacientes y se resolvió en 15 pacientes.

Hepatitis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo hepatitis en 8 (0,8%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 2 (0,2%), 4 (0,4%) y 1 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 22 días (rango, 8 días a 21,4 meses). La mediana de duración fue de 1,3 meses (rango, 1,1 semanas a 2,2 meses). La hepatitis condujo a la suspensión definitiva de Pembrolizumab en 2 (0,2%) pacientes y se resolvió en 6 pacientes.

Nefritis relacionada con el sistema inmunitario

Se produjo nefritis en 4 (0,4%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 2 (0,2%), 1 (0,1%) y 1 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de nefritis fue de 6,8 meses (rango, 12 días a 12,8 meses). La mediana de duración fue de 1,1 meses (rango, 2,1 semanas a 3,3 meses). La nefritis condujo a la suspensión definitiva de Pembrolizumab en 1 (0,1%) paciente y se resolvió en 3 pacientes.

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Se produjo hipofisitis en 10 (1,0%) pacientes, incluidos casos de Grado 2, 3 o 4 en 4 (0,4%), 3 (0,3%) y 1 (0,1%) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipofisitis fue de 1,5 meses (rango, 1 día a 6,5 meses). La mediana de duración fue de 3,4 meses (rango, 0,8 a 12,7 meses). La hipofisitis condujo a la suspensión definitiva de Pembrolizumab en 4 (0,4%) pacientes y se resolvió en 4 pacientes, 2 con secuelas. Se produjo hipertiroidismo en 24 (2,4%) pacientes, incluidos casos de Grado 2 o 3 en 4 (0,4%) y 2 (0,2%) pacientes, respectivamente, que recibieron Pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición

de hipertiroidismo fue de 1,4 meses (rango, 1 día a 21,9 meses). La mediana de duración fue de 1,8 meses (rango, 1,4 semanas a 12,8 meses). El hipertiroidismo condujo a la suspensión definitiva de Pembrolizumab en 2 (0,2%) pacientes y se resolvió en 19 (79%) pacientes.

Se produjo hipotiroidismo en 75 (7,4%) pacientes, incluido un caso de Grado 3 en 1 (0,1%) paciente, que recibió Pembrolizumab. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipotiroidismo fue de 3,5 meses (rango, 5 días a 18,9 meses). La mediana de duración fue de 7,9 meses (rango, 6 días a 24,3 meses). Ningún paciente discontinuó Pembrolizumab debido a hipotiroidismo. El hipotiroidismo se resolvió en 9 (12%) pacientes.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en 997 pacientes tratados con Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas, uno (0,4%) de 268 pacientes evaluables dió positivo a anticuerpos generados por el organismo frente a Pembrolizumab. En este único caso, se observó que los anticuerpos eran neutralizantes frente a Pembrolizumab, sin secuelas clínicas aparentes.

En el subgrupo de 334 pacientes tratados con Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas, ninguno de los 220 pacientes evaluables dieron positivo a anticuerpos generados por el organismo frente a Pembrolizumab.

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Los ensayos clínicos Keynote 002³ y Keynote 006⁶ nos permiten comparar los datos de seguridad de Pembrolizumab con quimioterapia e ipilimumab respectivamente.

KEYNOTE-002: Estudio de fase II, aleatorizado y controlado que compara el uso de dos dosis de Pembrolizumab en monoterapia con quimioterapia en pacientes con melanoma refractarios para ipilimumab.

KEYNOTE-006: Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, de tres grupos, para evaluar la seguridad y la eficacia de dos pautas posológicas de Pembrolizumab en comparación con ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado.

Datos de seguridad Keynote 006 (Pembrolizumab vs ipilimumab)⁶

Los efectos adversos más comunes de cualquier grado relacionados con el tratamiento de Pembrolizumab fueron cansancio (20,9% en el grupo de 10mg/kg cada 2 semanas y 19,1% en el grupo de 10mg/kg cada 3 semanas), diarrea (16,9% y 14,4% respectivamente), sarpullido (14,7 y 13,4, respectivamente) y prurito (14,4% y 14,1% respectivamente). Las reacciones de grado 3-4 se presentaron con una frecuencia de

menos de 1%, excepto para la aparición de diarrea que fue de 2,5% y 1,1% para los grupos de 10mg/kg cada 2 semanas y cada 3 semanas respectivamente.

En el grupo de pacientes que recibieron ipilimumab las reacciones adversas más frecuentes fueron prurito (25,4%), diarrea (22,7%), cansancio (15,2%) y sarpullido (14,5%). Las reacciones adversas de grado 3 a 5 de presentaron con una frecuencia de menos del 1%, excepto para diarrea (3,1%) y cansancio (1,2%).

En general el total de reacciones adversas de 3 a 5 grados que presentaron los grupos de estudio fue de un 13,3%, 10,1% y 19,9% para los grupos de Pembrolizumab cada 2 semanas, Pembrolizumab cada 3 semanas e ipilimumab respectivamente. La tasa de discontinuación permanente del estudio a causa del tratamiento fue más baja en el grupo de pacientes que recibieron Pembrolizumab comparado con ipilimumab (4%, 6,9 y 9,4% respectivamente). Y en el grupo de ipilimumab se registró una muerte relacionada con el tratamiento.

Entre los efectos adversos de especial interés por ser considerados efectos relacionados con la inmunidad, se encontraban en el grupo de Pembrolizumab hipotiroidismo (10,1% en el grupo que lo recibía cada 2 semanas y 8,7% en el grupo que lo recibía cada 3 semanas) e hipertiroidismo (6,5% y 3,2% respectivamente). Los efectos adversos de grado 3-4 que se reportaron con una frecuencia mayor del 1% fueron colitis (1,4% y 1,8% respectivamente) y hepatitis (1,1% y 1,8% respectivamente). En el grupo de ipilimumab, el efecto adverso más común fue colitis que ocurrió en el 8,2% de los pacientes. Efectos adversos de grado 3-4 que se reportaron con una frecuencia de más del 1% fue colitis (7%) e inflamación de la glándula pituitaria (por ejemplo hipofisitis) (1,6%). Hipotiroidismo e hipertiroidismo fueron los efectos adversos más frecuentes en el grupo que recibió Pembrolizumab mientras que colitis e hipofisitis fueron las más frecuentes en el grupo que recibió Ipilimumab (Tabla)⁶.

En general el grupo que recibió Pembrolizumab presentó un perfil de seguridad favorable vs ipilimumab⁷.

Table Keynote006 Adverse Events in the As-Treated Population.*

Adverse Event	Pembrolizumab Every 2 Wk (N = 278)		Pembrolizumab Every 3 Wk (N = 277)		Ipilimumab (N = 256)	
	Any Grade	Grade 3–5	Any Grade <i>number of patients (percent)</i>	Grade 3–5 <i>number of patients (percent)</i>	Any Grade	Grade 3–5
Related to treatment*						
Any	221 (79.5)	37 (13.3)	202 (72.9)	28 (10.1)	187 (73.0)	51 (19.9)
Occurring in ≥10% of patients in any study group						
Fatigue	58 (20.9)	0	53 (19.1)	1 (0.4)	39 (15.2)	3 (1.2)
Diarrhea	47 (16.9)	7 (2.5)	40 (14.4)	3 (1.1)	58 (22.7)	8 (3.1)
Rash	41 (14.7)	0	37 (13.4)	0	37 (14.5)	2 (0.8)
Pruritus	40 (14.4)	0	39 (14.1)	0	65 (25.4)	1 (0.4)
Asthenia	32 (11.5)	1 (0.4)	31 (11.2)	0	16 (6.3)	2 (0.8)
Nausea	28 (10.1)	0	31 (11.2)	1 (0.4)	22 (8.6)	1 (0.4)
Arthralgia	26 (9.4)	0	32 (11.6)	1 (0.4)	13 (5.1)	2 (0.8)
Vitiligo	25 (9.0)	0	31 (11.2)	0	4 (1.6)	0
Adverse event of special interest†						
Hypothyroidism	28 (10.1)	1 (0.4)	24 (8.7)	0	5 (2.0)	0
Hyperthyroidism	18 (6.5)	0	9 (3.2)	0	6 (2.3)	1 (0.4)
Colitis	5 (1.8)	4 (1.4)	10 (3.6)	7 (2.5)	21 (8.2)	18 (7.0)
Hepatitis	3 (1.1)	3 (1.1)	5 (1.8)	5 (1.8)	3 (1.2)	1 (0.4)
Hypophysitis	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (2.3)	4 (1.6)
Pneumonitis	1 (0.4)	0	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Uveitis	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0	0
Myositis	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0
Nephritis	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)

* The relationship between an adverse event and a study drug was attributed by the investigator. Events are listed in order of descending frequency in the group receiving Pembrolizumab every 2 weeks, except for hypothyroidism, hyperthyroidism, and colitis, which are reported as adverse events of special interest.

† The listed adverse events of special interest include related terms and are provided regardless of attribution to a study drug. Events are listed in order of descending frequency in the group receiving Pembrolizumab every 2 weeks.

Datos de seguridad Keynote 002 (Pembrolizumab vs quimioterapia)³

La incidencia de los efectos adversos Grado 3-4 fue mayor en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia (45 [26%] de 171 pacientes) con respecto a los pacientes que recibieron Pembrolizumab (20 [11%] de 178 pacientes] en la rama de Pembrolizumab 2 mg/kg y 25 [14%] of 179 pacientes en la rama de Pembrolizumab 10 mg/kg).

El efecto adverso más común fue en el grupo de Pembrolizumab 2mg/Kg fue astenia, edema generalizado y mialgia (2 [1%] en cada uno). El efecto adverso grado 3-4 más común en el grupo de Pembrolizumab 10mg/Kg fue hipopituitarismo, colitis, diarrea, disminución del apetito, hipokalemia, y neumonitis (2 [1%] en cada uno). El efecto adverso grado 3-4 más común en el grupo de quimioterapia fue anemia (9 [5%]), astenia (8 [5%]), neutropenia (6 [4%]), y leucopenia (6 [4%]). Se interrumpió el tratamiento debido a efectos adversos relacionados con el tratamiento en 15 (8%) de los 178 pacientes tratados con Pembrolizumab 2 mg/kg, 15 (8%) de los 179 pacientes tratados con Pembrolizumab 10 mg/kg, y 30 (18%) de los 171 pacientes con quimioterapia.

Se produjo la discontinuación de pacientes debido a efectos adversos relacionados con el tratamiento en 5 (3%) pacientes tratados con Pembrolizumab 2 mg/kg, 12 (7%) tratados con Pembrolizumab 10 mg/kg, and 10 (6%) pacientes tratados con quimioterapia.

Los efectos adversos serios relacionados con el tratamiento tuvieron una frecuencia similar en los diferentes grupos de tratamiento. Los efectos adversos serios más comunes en el grupo total de pacientes tratados con Pembrolizumab fueron diarrea y pneumonitis (3 [1%] de 357 pacientes). Los efectos adversos serios más comunes en el grupo tratado con quimioterapia fueron alopecia, anemia, disminución del apetito, astenia, náuseas y vómitos.

Los efectos adversos inmuno-relacionados fueron poco frecuentes y no hubo ninguno de grado 4-5. ³

	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=178)			Pembrolizumab 10 mg/kg (n=179)			Chemotherapy control (n=171)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Summary									
Any	101 (57%)	18 (10%)	1 (<1%)	107 (60%)	23 (13%)	2 (1%)	93 (54%)	34 (20%)	11 (6%)
Serious*	3 (2%)	9 (5%)	1 (<1%)	3 (2%)	14 (8%)	2 (1%)	3 (2%)	8 (5%)	6 (4%)
Led to discontinuation†	0	3 (2%)	1 (<1%)	2 (1%)	9 (5%)	1 (<1%)	6 (4%)	2 (1%)	2 (1%)
Observed in 5% or more of patients in any treatment group									
Fatigue	38 (21%)	2 (1%)	0	51 (28%)	1 (<1%)	0	54 (32%)	8 (5%)	0
Pruritus	37 (21%)	0	0	42 (23%)	0	0	6 (4%)	0	0
Nausea	8 (4%)	0	0	15 (8%)	1 (<1%)	0	52 (30%)	3 (2%)	1 (<1%)
DeHReased appetite	8 (4%)	0	0	15 (8%)	2 (1%)	0	26 (15%)	0	0
Anaemia	4 (2%)	1 (<1%)	0	7 (4%)	0	0	26 (15%)	9 (5%)	0
Diarrhoea	15 (8%)	0	0	17 (9%)	2 (1%)	0	11 (6%)	3 (2%)	0
Rash	21 (12%)	0	0	18 (10%)	0	0	8 (5%)	0	0
Alopecia	5 (3%)	0	0	1 (<1%)	0	0	24 (20%)	1 (<1%)	0
Vomiting	1 (<1%)	1 (<1%)	0	9 (5%)	1 (<1%)	0	22 (13%)	3 (2%)	1 (<1%)
Arthralgia‡	12 (7%)	1 (<1%)	0	10 (6%)	1 (<1%)	0	8 (5%)	1 (<1%)	0
Constipation	5 (3%)	0	0	9 (5%)	0	0	14 (8%)	0	0
Myalgia	7 (4%)	2 (1%)	0	7 (4%)	0	0	9 (5%)	1 (<1%)	0
Asthenia	5 (3%)	1 (<1%)	0	7 (4%)	1 (<1%)	0	9 (5%)	1 (<1%)	0
Hypothyroidism	9 (5%)	0	0	13 (7%)	0	0	0	0	0
Vitiligo	10 (6%)	0	0	9 (5%)	0	0	2 (1%)	0	0
Dry skin	9 (5%)	0	0	9 (5%)	0	0	2 (1%)	0	0
Thrombocytopenia	2 (1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	12 (7%)	2 (1%)	2 (1%)
Neutropenia	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	8 (5%)	4 (2%)	2 (1%)
Peripheral neuropathy	2 (1%)	0	0	0	0	0	12 (7%)	2 (1%)	0
Maculopapular rash	4 (2%)	1 (<1%)	0	9 (5%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Leucopenia	0	0	0	0	0	0	8 (5%)	4 (2%)	2 (1%)
Paraesthesia	1 (<1%)	0	0	2 (1%)	0	0	11 (6%)	0	0
Platelet count deHReased	0	0	0	1 (<1%)	0	0	8 (5%)	2 (1%)	3 (2%)

Table Keynote 002: Treatment-related adverse events

4.7.3. Poblaciones especiales¹

Ancianos

No ha habido diferencias en eficacia o seguridad entre pacientes ancianos (≥ 65 years) y jóvenes (< 65 years). No se necesita ajustar la dosis en esta población

Disfunción renal

No se necesita ajustar la dosis en pacientes con una disfunción renal leve o moderada. Pembrolizumab no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se necesita ajustar la dosis en pacientes con una disfunción hepática leve. Pembrolizumab no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Melanoma ocular

No hay casi datos disponibles de seguridad y eficacia de PEMBROLIZUMAB en pacientes con melanoma ocular (Ver sección 5.1)

Sección 5.1 Melanoma Ocular: En 20 sujetos con melanoma ocular incluidos en el ensayo Keynote 001, no se notifican respuestas objetivas, se comunicó enfermedad estable en 6 pacientes

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de PEMBROLIZUMAB en pacientes menos de 18 años no se ha estudiado. No hay datos disponibles.

5. CONCLUSIONES

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 dirigido contra el receptor de membrana PD1 que ha demostrado un adecuado perfil de eficacia y seguridad en melanoma localmente avanzado y metastásico irresecable. En el ensayo Keynote 006, Pembrolizumab demostró ser superior a la terapia considerada estándar (Ipilimumab) en 1ª o 2ª línea de tratamiento de melanoma avanzado en todos los parámetros de eficacia (SG, SLP y TRO), con un mejor perfil de seguridad. Asimismo, en el ensayo fase 2 Keynote 002, Pembrolizumab también demostró superioridad comparado a quimioterapia a elección del investigador en pacientes refractarios a Ipilimumab en términos de SLP a 6 y 9 meses, TRO y duración de la respuesta. De nuevo en este ensayo la toxicidad fue mayor en el brazo control con quimioterapia.

En relación al parámetro SG, el seguimiento de los ensayos mencionados es aún escaso, por lo que se necesitan datos más maduros y un análisis pormenorizado que incluya porcentaje de cruzamiento para poder extraer conclusiones definitivas. Con respecto a los datos de seguridad, Pembrolizumab aparenta ser menos tóxico que Ipilimumab y

quimioterapia, si bien el espectro de toxicidades que este fármaco ocasiona es muy extenso y aún se desconoce si puede ocasionar efectos a largo plazo debido a su mecanismo de acción específico inmunológico.

En la población con melanoma avanzado portadores de la mutación BRAFv600, Pembrolizumab ha demostrado resultados superponibles a los obtenidos en pacientes BRAF wt. Sin embargo, en la actualidad se desconoce cuál es la secuencia óptima de tratamiento en los pacientes mutados, especialmente en lo que atañe a la terapia de primera línea (terapia dirigida vs inmunoterapia). Interesa destacar en cualquier caso que los 163 pacientes incluidos en el ensayo Keynote 006 con mutación BRAFv600 y naïve a inhibidores BRAF debían tener unas características clínicas específicas como niveles normales de LDH y ausencia de síntomas secundarios a melanoma.

Con respecto a factores predictivos de respuesta, el biomarcador PD-L1 no puede por el momento guiar las decisiones terapéuticas en relación a Pembrolizumab. Si bien la población PD-L1 negativa tiene globalmente resultados más pobres que la población PD-L1 positiva, también puede obtener respuesta al fármaco con un rango del 11 al 18% en los estudios Keynote006 y Keynote002. Queda por determinar si estas respuestas en pacientes PD-L1 negativos son también de larga duración, como se describe para el conjunto de la población. Asimismo, el hecho de que la técnica de determinación para PD-L1 no esté aún validada, que se desconozca el punto de corte idóneo para considerar positividad o sobre qué tejido debe específicamente hacerse la determinación, primario o metástasis, y sobre qué células analizarla (células tumorales o estromales), desaconseja en la actualidad considerar PD-L1 como biomarcador predictivo de respuesta.

6. RECOMENDACIONES FINALES

SEOM recomienda la aprobación de Pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado, irresecable o metastásico, en adultos, tanto en primera línea como en sucesivas si no han recibido terapia anti-PD1 con anterioridad.

El estado de la mutación BRAFv600 ha de ser tenido en cuenta para el establecimiento de la estrategia de tratamiento, de tal modo que la población con mutación positiva dispone de alternativas terapéuticas basadas en inhibidores BRAF y combinaciones con inhibidores MEK con mayor nivel de evidencia científica. En cualquier caso y en función de los datos obtenidos del ensayo Keynote006, Pembrolizumab puede considerarse en pacientes naïve a inhibidores BRAF con LDH normal, performance status de 0-1 y con ausencia de signos o síntomas de melanoma que sugieran rápida progresión de la enfermedad.

La expresión del biomarcador PD-L1 no constituye una herramienta válida para guiar las decisiones terapéuticas con Pembrolizumab en la actualidad.

No existe evidencia científica para recomendar Pembrolizumab en melanoma ocular, ni en pacientes con enfermedades autoinmunes graves o metástasis activas en SNC. En pacientes con metástasis en SNC estables los datos con Pembrolizumab son escasos para poder establecer recomendaciones generales de uso.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica Pembrolizumab: Pembrolizumab EPAR_Product information, 30/07/2015.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
2. Pembrolizumab_EMA assessment Report, EMA/444458/2015, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 21 May 2015.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al, 2015. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomized, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015 Aug; 16 (8):908-18.
4. Caroline Robert, Antoni Ribas, Jedd Wolchok et al, 2014. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with Pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet 2014; 384:1109-17.
5. Ribas et al, 2014. Presentación Oral, Congreso SMR, 16 Noviembre, 2014. A Randomized Controlled Comparison of Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients with Ipilimumab-Refractory Melanoma.
6. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, et al, 2015. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jun25;372(26):2521-32.
7. Ribas et al, 2015. Presentación Oral, Congreso AAHR, 16 de Abril de 2015. Keynote-006: Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus ipilimumab in Patients With Ipilimumab-Naive Advanced Melanoma.
8. Adil Daud et al, 2015. Presentación Oral, Congreso ASCO, 2015. Long-term Efficacy of Pembrolizumab in a Pooled Analysis of 655 Patients With Advanced Melanoma Enrolled in Keynote-001.
9. Omid Hamid, M.D., Caroline Robert, M.D., PhD., Adil Daud, M.D., et al, 2015. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. N Engl J Med. 2013 July 11; 369 (2):134-144.
10. Ficha Técnica Opdivo: Opdivo EPAR_product information 16/07/2015

[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)

11. Pardoll DM, 2012. The Blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012 Mar22; 12(4):252-64
12. Suzanne L Topalian, Charles G. Drake, Drew M. Pardoll, 2015. Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. Cancer Cell, 27 (4), 13 April 2015, 450-461.
13. 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 05/2014
14. Amy Duval M. Res, Kemberly Martin, Ph.D., malignant melanoma- 2014. Decisions Resources Report.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas y viajes y estancias en cursos y congresos por MSD, Roche, Bristol-Myers-Squibb y GSK-Novartis

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS