

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

AVELUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE MERKEL METASTÁSICO

1. RESUMEN

El carcinoma de Merkel es un tumor cutáneo raro (menos de 1% de tumores cutáneos, en torno a 1500 casos en Estados Unidos al año), pero de gran mortalidad (uno de cada tres pacientes diagnosticados fallecerán de esta enfermedad). El envejecimiento de la población, la exposición solar y las mejoras en las técnicas diagnósticas, estiman que pueda aumentar la incidencia en los próximos años.

No ha habido nunca ningún ensayo fase III adecuadamente diseñado para demostrar cuál es el tratamiento de elección en el carcinoma de Merkel metastásico, siendo la quimioterapia basada en platinos la opción más comúnmente aceptada hasta la actualidad. Sin embargo, aunque las respuestas son frecuentes con la quimioterapia, la duración de las mismas está descrita clásicamente como corta, y la toxicidad como elevada.

Los avances en la investigación de la relación del sistema inmune y el cáncer han desarrollado varios fármacos que lo modulan esta relación y que benefician a un número significativo de pacientes. Avelumab, un anticuerpo monoclonal humano contra PD-L1, es el primer fármaco aprobado para su uso en carcinoma de Merkel metastásico, tras la comunicación de la primera parte del ensayo Javelin 200. En este estudio se describen respuestas objetivas clínicamente significativas (tanto en número como en duración), así como un perfil de seguridad manejable. En este informe, describimos las características de este tratamiento a través de los datos disponibles del ensayo Javelin 200, que sustentan nuestro posicionamiento favorable en el tratamiento del carcinoma de Merkel metastásico.

2. TÍTULO: INFORME SEOM SOBRE AVELUMAB (BAVENCIO®) EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE MERKEL METASTÁSICO

3. FECHA DE EVALUACIÓN: 8-OCTUBRE-2017

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico: avelumab

4.1.2. Nombre comercial: Bavencio.

4.1.3. Estructura química: avelumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano tipo IgG1 lambda que bloquea el receptor PD-L1, ligando de PD-1, en la superficie de células tumorales, produciendo una reactivación de células inmunes, las cuales actuarán contra el tumor. En modelos preclínicos parece tener también efecto citotóxico derivado de anticuerpo (ADCC) ¹

4.1.4. Indicación clínica evaluada: carcinoma de Merkel metastásico.

4.1.5. Laboratorio: Merck Serono.

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC: antineoplásicos, ATC code L01XC17

4.1.7. Vía de administración: intravenosa

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

4.1.9. Presentaciones y precios: Bavencio 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión, en viales de 10 ml ²

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción: ver ptos 4.1.3

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación: carcinoma de células de Merkel metastásico. Aprobado por FDA el 23 de marzo de 2017³ y por EMA el 20 de julio de 2017 ⁴

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación): 10mg/kg de peso, de forma intravenosa, en perfusión de 60 min. La premedicación incluye paracetamol y un antihistamínico en al menos las 4 primeras infusiones, para evitar reacciones infusionales. Si tras estas cuatro primeras infusiones no ha habido reacciones infusionales, puede dejar de usarse la premedicación, según criterio clínico.

4.2.4. Farmacocinética: Biodisponibilidad del 100% al ser administrados por vía intravenosa. La dosis se ajusta por peso en kilos, y no se permite la reducción de la misma por toxicidad, aunque si el retraso. Para detalles más precisos sobre farmacocinética y metabolismo, se recomienda acceder a la ficha técnica de avelumab, disponible de forma libre en la página de la EMA ²

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Para la evaluación de eficacia, nos basaremos en los datos del ensayo JAVELIN Merkel 200 (NCT02155647), dividido en dos poblaciones de pacientes:

- I. Pacientes que han progresado a quimioterapia
- II. Pacientes en primera línea

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

- I. Pacientes que han progresado a quimioterapia

En este ensayo clínico fase II se trataron a 88 pacientes afectos de carcinoma de Merkel que habían progresado a al menos una línea de quimioterapia. El 59% de los pacientes habían recibido una línea, mientras que el 41% habían recibido dos o más líneas de tratamiento. Los pacientes podían tener o no positividad para el poliomavirus humano (52% fueron positivos). La mediana de edad era de 72 años y el 53% tenían enfermedad visceral ¹

I.1 Tasa de respuestas global y duración de la respuesta

De los 88 pacientes tratados, el 31.8% obtuvo una respuesta objetiva medida por RECIST 1.1, siendo 9% de ellas completas ¹. En una actualización posterior a la publicación de esta primera fase del ensayo, la tasa de respuestas aumentó a un 33%, y la tasa de respuestas completas a un 11.4%, lo que indica una actividad mantenida en el tiempo de los efectos de este tratamiento ⁵.

Con una mediana de seguimiento de 16.4 meses, aquellos pacientes con respuesta no han alcanzado aún la mediana de la duración de la misma, estando el 72% de los respondedores aún en respuesta. ⁵

I.2 Supervivencia libre de progresión y supervivencia global

La supervivencia libre de progresión fue de 2.7 meses de mediana en el primer análisis, con un 40% de pacientes libres de progresión a los 6 meses. ¹ Sin embargo, y como sucede en muchos casos con la inmunoterapia, esta supervivencia parece alcanzar un plateau, con un 30% de pacientes libres de progresión al año. ⁵

En cuanto a la supervivencia global, los datos más maduros nos indican una mediana de 12.9 meses, con un 52% de ellos vivos al año. ⁵

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: Javelin 200 Merkel

Resumen del ensayo:

Tipo de ensayo clínico: fase II

Nº de pacientes: 88

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control. Avelumab, sin brazo control

Duración del tratamiento: hasta progresión o toxicidad inaceptable

- Objetivos:

- objetivo principal:

Parte A: tasa de respuesta global según RECIST 1.1

Parte B: tasa de respuestas duraderas

- objetivos secundarios: duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión y global, seguridad

- Principales criterios de inclusión y de exclusión: Parte A: pacientes con carcinoma de Merkel metastásico tras fracaso a primera o sucesivas líneas de tratamiento con quimioterapia; Parte B: carcinoma de Merkel metastásico.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco: la fortaleza es haber reclutado al mayor número de pacientes con carcinoma de Merkel, una enfermedad oncológica muy rara en comparación con otros tumores cutáneos. También como fortaleza está el hecho de incluir a pacientes en progresión a quimioterapia, los cuales no tenían ningún tratamiento estándar hasta la fecha. La debilidad es la falta de un comparador, si bien en segunda línea en carcinoma de Merkel, dada la absoluta ausencia de terapias eficaces, hubieses sido incluso debatible éticamente hacer un estudio aleatorizado.

II. Pacientes en primera línea

Los resultados en segunda o sucesivas líneas han hecho que se amplíe el reclutamiento del estudio JAVELIN 200 a pacientes en primera línea. De nuevo, se trata de un estudio sin comparador, en el que se evalúan el papel de avelumab a la misma dosis. Los principales cambios, además de ser en pacientes en primera línea de tratamiento, son:

- Objetivo principal: tasa de respuestas duraderas, que son el % de pacientes que alcanzan una respuesta objetiva durante al menos 6 meses o más
- Número de pacientes objetivo: 112
- Este estudio está en marcha. La aprobación en primera línea, tanto por la EMA, como por la FDA, está supeditada (condicional) a este estudio.

Un reporte preliminar de este estudio, con 29 pacientes tratados y un seguimiento corto (3 meses de mediana), refleja en 16 pacientes evaluables para respuesta un 62.5% de tasa de respuestas, siendo un 18.8 completas lo cual es prácticamente el doble que en segunda o sucesivas líneas. Como es obvio, el tiempo de seguimiento no sólo es muy corto para el objetivo principal del estudio (tasa de respuestas duraderas) sino para la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, por lo cual no disponemos de esos datos ⁶.

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio: <u>Ensayo Javelin 200</u>				
<i>*NR= no alcanzada; NA= no analizado</i>				
Variable	Fármaco/Régimen en investigación	Fármaco/Régimen control	p	HR
Variable principal ORR % (95% CI)	31.8% (2.9–4.1) En primera línea: 62.5 (35.4-84.8)	NA	NA	NA
<i>Variables secundarias SLP mediana (en meses) y al año (%) EN TODOS LOS PACIENTES (meses)</i>	2.7 (1.4-6.9); 30% SLP1año	NA	NA	NA
<i>SG mediana (en meses) y al año (%)en todos los pacientes</i>	12.9 (7.5-NE); 52% SG 1año	NA	NA	NA
Análisis por subgrupos	<i>Ni PD-L1 ni la positividad de poliomavirus parecen influir en las variables principales de eficacia</i>	NA	NA	NA

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

El principal problema al que nos enfrentamos con este ensayo, es el no disponer de comparador. Dos son las razones principales:

- Falta de un consenso claro sobre un comparador estándar: hasta ahora, se ha considerado la quimioterapia basada en platinos como tratamiento de elección en pacientes con carcinoma de Merkel metastásico. Estos tratamientos ofrecen, según series históricas y estudios retrospectivos no controlados, unas tasa de respuesta en segundas líneas de rango entre 8-23%, y en primera línea del rango entre 46-59%.⁷ Sin embargo, estas respuestas son frecuentemente cortas, unidas a la toxicidad que generan estos tratamientos.
- Rareza de la enfermedad: con una incidencia en Europa de menos de un 1% de todas las neoplasias cutáneas, realizar un estudio aleatorizado frente a quimioterapia (con las limitaciones arriba indicadas), sería prácticamente inviable.

Por ello, en ausencia de la menor incertidumbre científica que nos dan los resultados de los estudios fase III aleatorizados y controlados, la rareza y orfandad terapéutica de esta enfermedad hacen que, a nuestro criterio, los resultados de este ensayo clínico merezcan la consideración suficiente para ser aplicables a la práctica habitual.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No hay ninguna revisión sistemática ni metaanálisis, ya que estamos ante un sólo ensayo.

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

No disponemos de guías en España que posicionen el tratamiento con avelumab en el carcinoma de Merkel. Las guías NCCN, en su versión de 2018, incluye a Avelumab como una de las opciones de tratamiento sistémico en enfermedad diseminada, con categoría 2A.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

No existen otros fármacos similares (inmunoterapia) aprobados para el uso en carcinoma de Merkel. Sin embargo, sí que existen dos fármacos, pembrolizumab y nivolumab, que aunque no estén aprobados en carcinoma de Merkel por la agencia europea, sí que disponen de datos de eficacia, que se resumen en la tabla 3.

La principal barrera para la utilización en nuestro entorno de estos otros dos anticuerpos, es la falta de aprobación para este uso, por lo que supondría su uso fuera de ficha técnica autorizada.

Nombre	Fármaco en evaluación	Fármaco 2	Fármaco 3
	Avelumab ^{5,6}	Pembrolizumab ⁸	Nivolumab ⁹
Presentación	IV	IV	IV
Posología	CADA DOS SEMANAS	CADA 3 SEMANAS	Cada 2 semanas
Características diferenciales positivas	BAJA TASA DE TOXICIDAD Cuenta con aprobación regulatoria para este uso N=88 en pretratados, 29 de momento en no pretratados	BAJA TASA DE TOXICIDAD Menos frecuencia de tratamientos, al ser tres semanas	BAJA TASA DE TOXICIDAD
Características diferenciales negativas	No existencia de marcador Reacciones infusionales que implican premedicación	No existencia de marcador No aprobado para este uso	No existencia de marcador No aprobado para este uso
TASA DE RESPUESTAS (%) PRIMERA LÍNEA	62.5%	56%	73%
TASA DE RESPUESTAS (%) SEGUNDA LÍNEA	33%	NA	50%

Tabla 3: comparación de avelumab con pembrolizumab y nivolumab en carcinoma de Merkel.

4.5. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

FDA y EMA han posicionado a avelumab como tratamiento de primera línea en carcinoma de Merkel metastásico (de forma condicional a los estudios de primera línea)

4.6.2. Categorización

El grado de evidencia es 2A, debido a la falta (por seguramente imposibilidad) de ensayo comparativo en el momento actual.

4.6.3. Innovación

La principal innovación que aporta este tratamiento, con los resultados disponibles hasta ahora, es que por primera vez existe un tratamiento aprobado específicamente para carcinoma de Merkel diseminado.

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

De momento no se ha encontrado un marcador de eficacia que distinga de forma adecuada a qué pacientes beneficia más avelumab.

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

No debería suponer, debido a la extremada rareza de la enfermedad, un impacto excesivo en los gastos farmacéuticos.

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

Un paciente que no reciba este tratamiento (partiendo de la base de que esté en condiciones para recibir tratamiento oncológico activo):

- o bien no recibe nada, y la mortalidad sería prácticamente universal en estos casos,

- o bien recibe quimioterapia, que si bien puede ofrecer respuestas clínicas objetivas, estas son mucho más cortas que lo descrito hasta ahora con avelumab, y a costa de una toxicidad (aunque no disponemos de comparación directa) probablemente mayor.

4.8. Evaluación de la seguridad y tolerancia

La tabla 4 resume las toxicidades más frecuentes encontradas en el ensayo clínico fase II. Sólo un 2% de los pacientes abandonaron por toxicidad. ¹

EFECTO SECUNDARIO	GRADO 1-2 (%)	GRADO 3-4 (%)
FATIGA	24	0
REACCIÓN INFUSIONAL	17	0
DIARREA	9	0
NAUSEAS	9	0
RASH	7	0
ANOREXIA	6	0
AUMENTO DE CREATININA	1	1
LINFOPENIA	0	2
TRANSAMINITIS	0	1
HIPOTIROIDISMO	3	0

HIPERTIROIDISMO	2	0
NEUMONITIS	1	0
DIABETES TIPO 1	1	0

5. CONCLUSIONES

Avelumab ofrece una tasa de respuestas significativa en pacientes con carcinoma de Merkel diseminado, con más del 30% en pacientes pretratados con quimioterapia, y más del 60% en pacientes no tratados previamente. La duración de la respuesta (mediana no alcanzada), la mediana de supervivencia global (casi 13 meses) y la tasa al año de supervivencia global (52%), en pacientes tratados previamente con quimioterapia, es clínicamente significativa, con un perfil de seguridad manejable y similar al de otros inmunoterápicos instaurados en otras patologías, si bien hay una moderada mayor frecuencia de reacciones infusionales.

6. RECOMENDACIONES FINALES

Con todo lo descrito anteriormente, consideramos que Avelumab a dosis de 10mg/kg cada 2 semanas, es un tratamiento claramente a considerar en pacientes con carcinoma de Merkel metastásico en su indicación aprobada por la EMA (tratados o no tratados previamente).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kaufman, H. L. *et al.* Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **17**, 1374–1385 (2016).

2. Ficha técnica avelumab EMA. En: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138675/anx_138675_es.pdf.
3. Aprobación FDA Bavencio. En <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm547965.htm>.
4. Aprobación de EMA Bavencio. En: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004338/smops/Positive/human_smop_001185.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.
5. Kaufman HL et al. AACR 2017. Durable responses to avelumab (anti-PD-L1) in patients with Merkel cell carcinoma progressed after chemotherapy: 1-year efficacy update. in
6. D'Angelo SP et al. En: ASCO 2017. First-line (1L) avelumab treatment in patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Preliminary data from an ongoing study. in
7. Schadendorf, D. *et al.* Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 **71**, 53–69 (2017).
8. Nghiem, P. T. *et al.* PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **374**, 2542–2552 (2016).
9. Topalian SL et al. En: AACR 2017. Non-comparative, Open-label, Multiple Cohort, Phase 1/2 Study to Evaluate Nivolumab in Patients With Virus-associated Tumors (CheckMate 358): Efficacy and Safety in Merkel Cell Carcinoma. in

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Asesor científico, participación en ensayos clínicos como investigador principal y/o financiación de cursos y congresos con las siguientes empresas: BMS, MSD, MERCK, AMGEN, ROCHE, NOVARTIS, GSK, AB Science, Pierre Fabre, Array, Bioncotech, Incyte.