

Pembrolizumab

Keytruda® (Merck Sharp Dohme)

en melanoma avanzado

RESUMEN

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte programada PD-1 (programmed death 1) presentes en la superficie de los linfocitos T, impidiendo la interacción de este con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, particularmente en los efectos relacionados con el control de la respuesta inmune de estas células. La unión del receptor PD-1 con dichos ligandos, que están expresados en diversos tipos de células tumorales, provoca la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de su secreción de citocinas; en consecuencia, el pembrolizumab potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T. Por consiguiente, presenta un perfil farmacológico similar al del nivolumab aunque, a diferencia de este último, el pembrolizumab solo ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

ACCIÓN Y MECANISMO

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de *muerte programada* PD-1 (*programmed death 1*) presentes en la superficie de los linfocitos T, impidiendo la interacción de este con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, particularmente en los efectos relacionados con el control de la respuesta inmune de estas células. La unión del receptor PD-1 con dichos ligandos, que están expresados en diversos tipos de células tumorales, provoca la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de su secreción de citocinas; en consecuencia, el pembrolizumab potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

ASPECTOS MOLECULARES

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal enteramente humano de la clase IgG₄/κ que se une selectivamente y con gran afinidad a la proteína PD-1, impidiendo la interacción con sus ligandos biológicos, PD-L1 y PD-L2. Presenta la característica estructura en forma de Y, constituida por dos cadenas peptídicas pesadas y otras dos ligeras, interconectadas mediante puentes disulfuro (-S-S-), tanto inter como intracatenarios. Presenta un punto de N-glucosilación en el aminoácido Asn297 de cada una de las dos cadenas pesadas.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del pembrolizumab han sido adecuadamente contrastadas

en la indicación autorizada mediante un ensayo clínico de fase 2 y otro de fase 3, abiertos y controlados con comparadores activos (quimioterapia).

Los pacientes incluidos en ambos estudios eran adultos con cuadros avanzados (tumor irreseccable o metastásico, en los que se utilizó pembrolizumab como único tratamiento (monoterapia), en pacientes previamente tratados o no con ipilimumab. Las co-variables primarias de eficacia utilizadas en estos estudios fueron la supervivencia global (mediana del periodo comprendido entre el inicio del tratamiento y la muerte del paciente por cualquier causa) y la supervivencia libre de progresión tumoral; como variables secundarias se emplearon la tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta. Se utilizaron dosis de 10 mg/kg en infusión IV (30 min) cada dos o tres semanas en uno de los estudios y de 2 o 10 mg/kg cada tres semanas en el otro. La duración de los estudios dependió de la respuesta, hasta la muerte, progresión tumoral y toxicidad intolerable.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el pembrolizumab presenta un **perfil toxicológico** importante, aunque manejable en términos generales mediante la administración de corticosteroides o de inmunosupresores selectivos, o suspendiendo el tratamiento de pembrolizumab. Los eventos adversos más frecuentemente descritos fueron astenia/fatiga (33%), erupciones exantemáticas (17%), prurito (24%), diarrea (15%), artralgia (13%) y náusea (12%); un

TABLA 1. ESTUDIOS CLÍNICOS DE FASE 3 CON PEMBROLIZUMAB CONTROLADOS CON COMPARADORES ACTIVOS

Parámetro	MELANOMA AVANZADO, pacientes NO tratados previamente con ipilimumab	MELANOMA AVANZADO, pacientes tratados previamente y resistentes a ipilimumab ¹
Tratamientos comparados	Pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem Pembrolizumab 10 mg/kg/2 sem Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg/3 sem Pembrolizumab 2 mg/kg/3 sem Quimioterapia electiva²
Tipo de estudio	Fase 3	Fase 2
Pacientes aleatorizados	834	540
Edad (mediana)	62,0 años (57% <65 años)	60,6 años (57% <65 años)
Sexo (% varones)	60%	61%
BRAF mutado	36%	23%
Estadio tumoral	III (4%); IV (96%; con metástasis distales: 65%)	IV (100%; con metástasis distales: 83%)
Expresión de PDL-1	81%	54%
Sin quimioterapia previa	58%	52%
Supervivencia global (mediana)	Pembrolizumab (10/3): no alcanzada Pembrolizumab (10/2): no alcanzada Ipilimumab: no alcanzada	Pembrolizumab (10/3): 12,5 meses (ns) Pembrolizumab (2/3): 11,4 meses (ns) Quimioterapia: 11,6 meses
Supervivencia global (cociente de riesgo respecto a comparador, HR)	Pembrolizumab (10/3): 0,58 Pembrolizumab (10/2): 0,58	Pembrolizumab (10/3): 0,78 (ns) Pembrolizumab (2/3): 0,88 (ns)
Supervivencia global (HR, coeficiente de riesgo vs. comparador) PD-L1 positivos	Pembrolizumab (ambas dosis): 0,56 (IC95% 0,43 a 0,73)	Pembrolizumab (ambas dosis): 0,82 (IC95% 0,55 a 1,23) (ns) Pembrolizumab (2/3): 0,93 (IC95% 0,58 a 1,49) (ns)
Supervivencia global (HR, coeficiente de riesgo vs. comparador) PD-L1 negativos	Pembrolizumab (ambas dosis): 0,95 (IC95% 0,56 a 1,64) (ns)	Pembrolizumab (ambas dosis): 0,77 (IC95% 0,43 a 1,37) (ns)
Tasa de respuesta objetiva (global/completa/parcial)	Pembrolizumab (10/3): 33/6/27% Pembrolizumab (10/2): 34/5/29% Ipilimumab: 12/1/10%	Pembrolizumab (10/3): 25/3/23% Pembrolizumab (2/3): 21/2/19% Quimioterapia: 4/0/4%
Supervivencia libre de progresión tumoral (mediana)	Pembrolizumab (10/3): 4,1 meses Pembrolizumab (10/2): 5,5 meses Ipilimumab: 2,8 meses	Pembrolizumab (10/3): 2,9 meses Pembrolizumab (2/3): 2,9 meses Quimioterapia: 2,7 meses
Supervivencia libre de progresión tumoral (% a los 6 meses)	Pembrolizumab (10/3): 46% Pembrolizumab (10/2): 47% Ipilimumab: 27%	Pembrolizumab (10/3): 38% Pembrolizumab (2/3): 34% Quimioterapia: 16%
Supervivencia libre de progresión tumoral (% a los 12 meses)	Pembrolizumab (10/3): 68% Pembrolizumab (10/2): 74% Ipilimumab: 58%	Pembrolizumab (10/3): 38% Pembrolizumab (2/3): 34% Quimioterapia: 16%
Supervivencia libre de progresión tumoral (mediana) PD-L1 positivos	-	Pembrolizumab (10/3): 4,0 meses Pembrolizumab (2/3): 3,5 meses Quimioterapia: 2,8 meses
Supervivencia libre de progresión tumoral (mediana) PD-L1 negativos	-	Pembrolizumab (10/3): 2,8 meses (ns) Pembrolizumab (2/3): 2,8 meses (ns) Quimioterapia: 2,7 meses
Supervivencia libre de progresión tumoral (HR, coeficiente de riesgo vs. comparador) PD-L1 positivos	Pembrolizumab (ambas dosis): 0,53 (IC95% 0,43 a 0,65)	Pembrolizumab (ambas dosis): 0,52 (IC95% 0,39 a 0,68)
Supervivencia libre de progresión tumoral (HR, coeficiente de riesgo vs. comparador) PD-L1 negativos	Pembrolizumab (ambas dosis): 0,73 (IC95% 0,47 a 1,11) (ns)	Pembrolizumab (ambas dosis): 0,60 (IC95% 0,38 a 0,94)
Referencia	KEYNOTE-006 (Robert, 2015)	KEYNOTE-002 (Ribas, 2015)

Nota: Todas las diferencias observadas con pembrolizumab y los del comparador fueron estadísticamente significativas, salvo aquellas **notadas con (ns)**.

¹ En el caso de pacientes BRAF V600-positivos, recibieron un inhibidor específico de BRAF o MEK (vemurafenib, dabrafenib, treme-tinib, cobimetinib).

² Paclitaxel/carboplatino, paclitaxel, dacarbazina o temozolomida.

13,5% experimentaron eventos adversos de intensidad moderada a elevada (grado ≥ 3), especialmente anemia (4,6%), hiponatremia (3,0%), fatiga (2,6%) y disnea (2,4%). Se observó hipotiroidismo en el 7,4% de los pacientes e hipertiroidismo en el 2,4%, colitis en 1,6%, hepatitis en el 0,8%, nefritis en el 0,4% y neumonitis en el 2,6%.

En cuanto a la incidencia de eventos adversos graves fue del 35-41%, siendo el más frecuentemente reportado la neumonía (2,3%). En general, se consideró que el 9,2% de los pacientes presentaron eventos adversos graves relacionados directamente con el tratamiento (8,5% con las pautas de 2 y 10 mg/kg/3 semanas y 12,2% con la de 10 mg/kg/2 semanas). Se suspendió el tratamiento por eventos adversos en el 8,2% (2 mg/kg/3 sem), 12,4% (10 mg/kg/3 sem) y 15,0% (10 mg/kg/2 sem).

ASPECTOS INNOVADORES

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de *muerte programada* PD-1 (*programmed death 1*) presentes en la superficie de los linfocitos T, impidiendo la interacción de este con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2). El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, particularmente en los efectos relacionados con el control de la respuesta inmune de estas células. La unión del receptor PD-1 con dichos ligandos, que están expresados en diversos tipos de células tumorales, provoca la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de su secreción de citocinas; en consecuencia, el pembrolizumab potencia la respuesta antitumoral de los linfocitos T. Por consiguiente, presenta un perfil farmacológico

similar al del nivolumab aunque, a diferencia de este último, el pembrolizumab solo ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

Los datos clínicos obtenidos de los estudios de fase 2 y 3, el pembrolizumab incrementa significativamente la supervivencia libre de progresión tumoral, la supervivencia global y las tasas de respuesta objetiva, en comparación con ipilimumab en pacientes no tratados previamente con éste, así como la supervivencia libre de progresión tumoral y la tasa de respuestas objetivas, pero no la supervivencia global en pacientes tratados previamente y resistentes a ipilimumab, tratados con quimioterapia electiva, que recibieron terapia inhibitoria específica en aquellos pacientes con mutación BRAF positiva¹.

El pembrolizumab presenta un perfil de tolerabilidad aceptable (Deeks, 2016), caracterizado por un perfil toxicológico manejable en términos generales mediante la administración de corticosteroides o de inmunosupresores selectivos, o suspendiendo el tratamiento; los eventos adversos más frecuentemente descritos son astenia/fatiga, erup-

ciones exantemáticas, prurito, diarrea, artralgia y náusea.

La comparación con nivolumab es obvia, particularmente en pacientes con melanoma refractario a ipilimumab; en este sentido, los datos apuntan a resultados similares, con respuestas objetivas con nivolumab del 31-40% vs. 26-38% con pembrolizumab (Ivashko, 2016).

Todo lo anterior hace considerar que el pembrolizumab supone una incorporación relevante para los pacientes con melanoma avanzado, estén o no previamente tratados, posiblemente en la misma línea que el nivolumab, con el que comparte el novedoso mecanismo de acción. En este sentido, el nivolumab y el pembrolizumab encabezan una serie de agentes biológicos que incorporan un nuevo mecanismo farmacológico al actuar sobre los receptores PD-1, que se traduce en la potenciación de la inmunidad antitumoral natural, a través de la proliferación de linfocitos T y de producción de citocinas por parte de estos. Queda por confirmar, en su caso, si la expresión de los biomarcadores PD-L1 o PD-L2 tiene o no algún valor predictivo o pronóstico sobre la efectividad de este tipo de fármacos.

¹ BRAF es un protooncogen que codifica para una proteína denominada *B-raf* (serina/treonina proteína cinasa B-raf) implicada en la señalización del receptor del Factor de Crecimiento epidérmico (EGFR). Es importante en la proliferación celular, la angiogénesis, la migración celular, la supervivencia celular y la adhesión celular. En las células normales, esta vía de señalización no se activa a menos que el factor de crecimiento se una a la del receptor del Factor de Crecimiento epidérmico (EGFR). BRAF es activado por mutación, conduce a la división y crecimiento celular incontrolado. Diversas formas mutadas de la *serina-treonina cinasa BRAF* están relacionadas con la promoción de la proliferación celular en ausencia de factores de crecimiento. En este sentido, más del 65% de los melanomas contienen muta-

ciones activadoras de la vía *RAS/RAF/MEK/ERK*, entre las que las mutaciones en la *cinasa BRAF* se llegan a identificar en el 40-50% de los melanomas cutáneos, en particular en la posición V600 (sustitución de valina por otro aminoácido en dicha posición de la cadena proteica de la *cinasa*); entre el 74% y el 90% de las mutaciones V600 detectadas en clínica son V600E (valina por ácido glutámico), seguidas en frecuencia por la V600K (15-25%); muchos menos comunes son las V600R, D, G, M, A y WT. Vemurafenib y dabrafenib son activos sobre todas ellas, motivo por el cual han sido autorizados (en España están disponibles comercialmente desde 2014) para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva.

VALORACIÓN

PEMBROLIZUMAB

▼ KEYTRUDA® (Merck Sharp Dohme)

Grupo Terapéutico (ATC): L01XC. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES. Otros: anticuerpos monoclonales.**Indicaciones autorizadas:** como monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de histología escamosa, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en pacientes adultos.

INNOVACIÓN IMPORTANTE. Aportación sustancial a la terapéutica estándar

Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica con relación al tratamiento estándar.**Novedad molecular:** *Mecanismo de acción innovador* frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.**Novedad toxicológica:** Mejora el perfil toxicológico con relación a la terapia estándar.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Nivolumab	Opdivo	Bristol Myers Squibb	2016
Pembrolizumab	Keytruda	Merck Sharp Dohme	2016

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en melanoma (21 de enero de 2016). <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda.pdf>.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
- **Deecks ED.** Pembrolizumab: A review in advanced melanoma. *Drugs*. 2016 Feb 4 [Epub ahead of print].
- **European Medicines Agency (EMA).** Keytruda®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/351474/2015; EMEA/H/C/003820. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf.
- **Ivashko IN, Kolesar JM.** Pembrolizumab and nivolumab: PD-1 inhibitors for advanced melanoma. *Am J Health Syst Pharm*. 2016; 73(4): 193-201. doi: 10.2146/ajhp140768.
- **Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al.** Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(8): 908-18. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2.
- **Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al.** 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(9948): 1109-17. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
- **Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al; KEYNOTE-006 investigators.** Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(26): 2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.