

12 de enero de 2017

## RESPUESTA ULTRARRÁPIDA DE TECNOLOGÍA SANITARIA: AVELUMAB

### TECNOLOGÍA

**IFA:** Avelumab

**Producto:** Bavencio® (Laboratorio MERK S.A)

**Código ATC:** no asignado.

BAVENCIO® es una solución límpida y esterilizada de un concentrado para perfusión que se presenta en una concentración de 20 mg/mL. Los viales se llenan con 10,4 mL de solución de producto terminado para permitir un volumen extraíble de 10 mL.

**BAVENCIO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (mMCC).**

### OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad del Avelumab en el tratamiento del carcinoma de células de Merkel metastásico, para su registro bajo condiciones especiales.

### EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de Merkel es un cáncer cutáneo primario originado en una población de células neuroendócrinas de la piel (células de Merkel)<sup>1</sup>. Es poco frecuente, constituye menos del 1% de todos los tumores cutáneos malignos.

La incidencia anual se estima en el rango de 1 a 2 por cada 500.000 individuos en la población caucásica, pero las cifras están en constante aumento<sup>1</sup>. En Europa se estima una incidencia de 0,13 por 100.000 y en Australia 1,6 por 100.000<sup>2</sup>.

Generalmente se presenta en personas de edad avanzada, con un ligero predominio en el sexo masculino. La edad promedio en el momento del diagnóstico se sitúa entre los 68 y 75 años. En sólo un 5% de los casos, se detecta antes de los 50 años de edad<sup>1</sup>.

Las tasas de mortalidad informadas dentro de los 5 años, varían del 55% (tumor localizado) al 84% (tumor metastásico)<sup>2</sup>.

Según informa Kaufman et al, en base a análisis retrospectivos, la tasa de supervivencia general a 5 años oscila entre 0-18%.

Aunque el carcinoma de células de Merkel es una enfermedad quimiosensible, con tasas de respuesta que varían del 53% al 61% informada retrospectivamente en pacientes tratados en el contexto de primera línea, no se ha demostrado un beneficio en la sobrevida global<sup>3</sup>.

### INTRODUCCIÓN

El Avelumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 humana dirigido contra el ligando 1 de muerte programada (PD-L1). El PD-L1 es una proteína presente en la superficie de las células tumorales, que actúa evitando el ataque por las células del sistema inmune<sup>4</sup>.

El Avelumab se une a este ligando y bloquea la interacción entre el PD-L1 y sus receptores. Esto elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T CD8+ antitumorales, generando como resultado la restauración de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos.

Se ha propuesto el Avelumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (mMCC).

La EMA (European Medicines Agency)<sup>5</sup> autorizó su comercialización con designación huérfana en septiembre de 2017 para el tratamiento en monoterapia de adultos con mMCC. La FDA (Food and Drug Administration)<sup>6</sup> lo hizo en marzo del corriente año, para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos >12 años con mMCC.

### METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en Medline, Clinical trials.gov, Cochrane database, NICE (National Institute for Health and Care Excellence), PROSPERO, Univadis, JAMA, Orphanet, Trip database, LILACS, EPISTEMONIKOS y en agencias reguladoras de países de alta vigilancia.

Asimismo, se tuvo en consideración la información aportada por el solicitante.

La estrategia de búsqueda fue: Avelumab AND metastatic Merkel cell carcinoma.

Límites: Seres humanos, sin restricción de lenguaje.

De la búsqueda realizada, se encontraron: 2 estudios de Fase 1, los cuales fueron aportados por el solicitante y 1 estudio Fase 2.

El NICE (National Institute for Health and Care Excellence) informa que se encuentra en desarrollo una evaluación que será publicada en abril de 2018.

### RESUMEN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

#### Estudios Fase 1: (abreviaturas al pie)

Numero estudio	Titulo	Objetivos	N	Duración tratamiento	Resultados	Conclusiones
EMR 100070-001	Estudio abierto, multicéntrico, de dosis múltiple ascendente, en pacientes con tumores sólidos metastásicos o localmente avanzados y expansión a indicaciones seleccionadas.	Primarios .Seguridad. .Tolerabilidad. .DMT. .BOR. Secundarios: .Perfil FC. .Inmunogenicidad. .BOR y PFS. .BOR y PFS relacionadas con el sistema inmunológico. OS. .Respuestas biológicas en sangre/suero. .Asociación entre expresión ligando PD-L1 y BOR.	53 pacientes recibieron al menos 1 dosis en la fase de escalada de dosis y 1437 divididos en 16 cohortes de expansión que recibieron al menos 1 dosis.	Los pacientes recibieron tratamiento hasta progresión confirmada, toxicidad inaceptable o hasta que se cumpliera cualquier criterio para el retiro del estudio o del fármaco en estudio. Los sujetos con CR confirmada podían ser tratados por un máximo de 24 meses.	-Fase de escalada de dosis: (N=53) todos los pac discontinuaron el tto. El 67,9% por progresión de la enfermedad y el 24,5% por EA. BOR: confirmada en 2 pac (3,8%) con PR, incluyendo 1 (6,7%) en la cohorte de 10 mg/kg y otro (4,8%) en la cohorte de 20 mg/kg. -Fase de expansión: (N=1437), el 71,7% (1031) discontinuaron el fármaco al momento del corte de datos. El 49,7% (714) por progresión de la enfermedad y el 9,9%	Para la dosis de 20 mg/kg no se estableció la DMT. El tratamiento con Avelumab 10 mg/kg en pacientes con tumores sólidos metastásicos o localmente avanzados fue generalmente bien tolerado con un perfil de seguridad manejable.

		.Cambios en factores solubles y perfiles de células inmunológicas			(142) por EA.	
EMR 100070-002	Estudio Fase 1, en pacientes japoneses con tumores sólidos metastásicos o avanzados localmente. En la fase de ampliación se incluyeron pacientes asiáticos con cáncer gástrico.	<p>Primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>.Seguridad</li> <li>.Tolerabilidad</li> <li>.Determinar la DMT.</li> </ul> <p>Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>.FC</li> <li>.Expresión ligando PD-L1 en tejido tumoral.</li> <li>.Marcadores moleculares, celulares y solubles.</li> <li>.Inmunogenicidad.</li> <li>.BOR y PFS.</li> <li>.BOR y PFS relacionada con sistema inmune.</li> <li>.OS.</li> <li>.EA.</li> </ul>	17 pacientes se incluyeron en la fase de aumento gradual de la dosis y 34 en la fase de ampliación	<p>.Selección: 2 semanas.</p> <p>.Tratamiento: Hasta el progreso confirmado, toxicidad inaceptable o retiro del estudio o discontinuación del fármaco del estudio: 12 +/-6 meses.</p> <p>Fin de tratamiento: 28 +/- 3 días después de la última administración o antes de iniciar cualquier terapia nueva, lo que ocurra primero.</p>	<p>.Fase aumento gradual dosis: 5 pac (29%) continuaron en tto activo. 10 pac (58,8%) discontinuaron el tto por progresión de la enfermedad. Hubo 1 muerte.</p> <p>El 64,7% (11 pac) se retiraron del estudio y 52,9% (9 pac) murieron.</p> <p>No se informó TLD en los grupos de dosis de 3,10 y 20 mg/kg. La DMT no se alcanzó.</p> <p>No informaron muertes relacionada con el tto. 16 pac (94,1%) informaron EAET. 5 pac (29,4%) tuvieron reacciones relacionadas con la perfusión.</p> <p>.Fase de ampliación: de los 24 pac (70,6%) que discontinuado el fármaco, el 58,8% (20) fue por progresión de la enfermedad, 8,8% (3) por EA y 2,9% (1) por muerte. Retiros: 15 pac (44,1%). EAET: 17 pac (50%) grado 3 y 8 pac EAET serios.</p>	El tratamiento con Avelumab 10 mg/kg fue seguro y bien tolerado en sujetos japoneses con tumores sólidos metastásicos o avanzados y con cáncer gástrico.

Abreviaturas: pac: pacientes. DMT: dosis máxima tolerada. BOR: mejor respuesta general. Tto: tratamiento. FC: farmacocinética/o. PFS: supervivencia libre de progresión. OS: supervivencia general. CR: respuesta completa. EA: eventos adversos. PR: respuesta parcial. TLD: toxicidad limitante de dosis. EAET: evento adverso emergente del tratamiento.

**Estudio Fase 2:**

**Estudio EMR100070-003<sup>3</sup>** consiste en dos partes. La parte A es un estudio abierto, de grupo único, en curso, que incluyó 88 pacientes en estadio IV (con metástasis) que evalúa la administración de 10 mg/kg de Avelumab en perfusión IV (endovenosa) cada 2 semanas, en pacientes cuya enfermedad progresó luego de al menos un esquema de quimioterapia previo. La parte B consiste en un estudio abierto que prevé reclutar 112 pacientes con mMCC y

evaluar la administración de 10 mg/kg de Avelumab en perfusión IV cada 2 semanas, en pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia y enfermedad metastásica.

El 75% de los pacientes incluidos en la parte A del estudio fueron >65 años, con predominio del sexo masculino, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica de 10,4 meses (Rango-IQR- 6,3 a 17,2).

El 41% (36 pacientes) habían recibido dos o más líneas de terapias previas. Los pacientes recibieron un régimen terapéutico que contenía: platino (n=60), antraciclinas (n=6) u otro régimen (n=20).

Los pacientes recibieron una mediana de 7 dosis (IQR 3 a 18) de Avelumab, y la duración media del tratamiento fue de 17 semanas (IQR 7 a 37). Los pacientes tuvieron una mediana de tiempo de seguimiento de 10,4 meses (IQR 8,6 a 13,1) desde el primer tratamiento hasta la fecha de corte del análisis. El seguimiento estaba en curso en el momento de realizarse el análisis.

### Resultado de Eficacia Evaluado por el Comité de Revisión Independiente (CRI).

	Mejor respuesta global confirmada*
Respuesta completa (RC)	8 (9%)
Respuesta parcial (RP)	20 (23%)
Enfermedad estable (EE)	9 (10%)
Enfermedad en progresión (EP)	32 (36%)
Respuesta no completa/ enfermedad no progresiva	1 (1%)
No evaluable	18 (20%)
Respuesta objetiva (RO)	28 (31,8% IC95% 21,9 a 43,1)

\* La mejor respuesta global confirmada fue según la evaluación del comité de revisión independiente y los criterios de evaluación de respuesta en Solid Tumors versión 1.1

Los pacientes que confirmaron la respuesta completa fueron tratados durante un mínimo de 6 meses y un máximo de 12 meses.

Los criterios RECIST 1.1<sup>7</sup> establecen las siguientes definiciones:

-Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones. Cualquier ganglio linfático patológico debe tener reducción en el eje corto de <10 mm.

-Respuesta parcial (RP): al menos un 30% de disminución en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales.

-Enfermedad progresiva (EP): al menos un 20% de incremento en la suma de los diámetros de las lesiones, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio (esto incluye la suma basal si es la más pequeña en el estudio). Además del aumento relativo del 20%, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de al menos 5 mm. (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión).

-Enfermedad estable (EE): ni retracción suficiente para calificar como PR ni aumento suficiente para calificar como PD, tomando como referencia los diámetros de suma más pequeños mientras se encuentra en estudio.

Refieren los autores que, según las estimaciones mediante el método de Kaplan-Meier, la proporción de respuestas con una duración de al menos 6 meses fue del 92% (IC95% 70 a 98). Sobre esta base, la proporción de pacientes con una respuesta duradera, definida en un análisis post hoc como la proporción de pacientes con una respuesta que duró al menos 6 meses, se estimó en 29% (IC95% 20 a 39).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2,7 meses (IC95% 1,4 a 6, 9) y la proporción de pacientes que estuvieron libres de progresión a los 6 meses fue del 40%. La tasa de supervivencia global a los 6 meses fue del 69% (IC95% 58 a 78) y la mediana de supervivencia global fue de 11,3 meses (7,5 a 14) en base a 43 (49%) de 88 pacientes con un evento.

Los EA (eventos adversos) relacionados con el tratamiento ocurrieron en 62 pacientes (70,4%). Los EA con frecuencia >10% fueron: fatiga (24%-21 pacientes) y reacciones relacionadas con la infusión (17%-15 pacientes). Los EA relacionados con el tratamiento grado 3 fueron informados en 4 pacientes (5%) e incluyeron: linfopenia y anomalías del laboratorio (CPK, colesterol y GPT elevadas). Los EA que condujeron a la muerte ocurrieron en 8 pacientes (9%) y no fueron considerados relacionados con el tratamiento (progresión de la enfermedad, insuficiencia hepática, íleo, progresión de neoplasia maligna y neumonía). El 41% de los pacientes tuvieron un EA grave. En 5 pacientes (6%) informaron EA serios relacionados con el tratamiento, que incluyeron: elevación de transaminasas grado 3, reacción relacionada con la infusión grado 2, enterocolitis grado 2, condrocalcinosis y sinovitis grado 2.

Informaron que 6 pacientes (7%) tuvieron un EA inmunomediado posible relacionado con el tratamiento, grado 1 y 2.

Con respecto a los EA relacionados con el sistema inmune se identificaron: neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías (trastornos tiroideos, insuficiencia suprarrenal, trastornos hipofisarios, diabetes mellitus tipo 1), nefritis y disfunción renal, miositis, miocarditis, uveítis y Síndrome de Guillain-Barré.

Las principales limitaciones de este estudio incluyen: el tipo de diseño descriptivo, no aleatorizado y el pequeño tamaño muestral.

**Estudio EMR100070-003 parte B:** incluyó 29 pacientes sin tratamiento de quimioterapia previo. Prevé incluir 112 pacientes.

La edad promedio de los pacientes incluidos fue 72 años (DE 9,8). El 100% de los pacientes tenían estadio 1 (1A o 1B) de la enfermedad.

El análisis preliminar informó 10 respuestas confirmadas y una tasa de respuesta objetiva del 62,5% (IC95% 35,4 a 84,8).

## **CONCLUSIÓN**

La respuesta objetiva (RC + RP) informada fue 31,8%. La respuesta completa sólo se informó en 8 pacientes (9%).

Los autores informaron que, según la estimación de Kaplan Meier, la mediana de supervivencia global fue de 12,6 meses (IC95% 7,5 a 19).

Los EA más frecuentes fueron fatiga y los relacionados con la infusión. Los EA inmunomediados posibles relacionados con el tratamiento, fueron informados en 6 pacientes (7%). En 5 pacientes (6%), informaron EA serios relacionados con el tratamiento.

Si bien la búsqueda bibliográfica se basó en el Avelumab, se detectó un estudio fase 2 que evaluó la eficacia del Pembrolizumab en el tratamiento del carcinoma de células de Merkel avanzado (estadios IIIB y IV).

Según la Disposición ANMAT 269/2016<sup>8</sup>, el Pembrolizumab se encuentra inscripto en el Registro de especialidades Medicinales "Bajo Condiciones Especiales" para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o irreseccable, cuya enfermedad ha progresado después del tratamiento con Ipilimumab.

En función de la evaluación realizada, se considera que el Avelumab no es el único tratamiento para esta condición clínica, pero podría ser indicado bajo condiciones especiales.

## **CONDICIONES PARA LA UTILIZACIÓN**

### **Quién lo puede indicar**

El tratamiento debe iniciarse y estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer, en un entorno donde se disponga de los recursos necesarios de seguridad del paciente.

### **PMEES**

Se revisó la presentación del laboratorio y se aprueba el plan presentado.

Al año deberán presentar los resultados de los puntos finales mencionados en el plan de monitoreo, y agregar la información de supervivencia global y número de internaciones institucionales por cualquier causa acaecidas en ese período.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Orphanet. [Carcinoma neuroendocrino cutáneo-células de Merkel](#).
2. Muller-Richter UD, Gesierich A, Kubler AC, Hartmann S, Brands RC. Merkel Cell Carcinoma of the Head and Neck: Recommendations for Diagnostics and Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24: 3430–37.
3. [Kaufman H, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo S, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open label, phase 2 trial. \*Lancet Oncol\*. 2016; 17 \(10\): 1374-85.](#)

4. Voelker R. Immunotherapy for rare skin cancer. JAMA. 2017; 317 (17): 1716.
5. EMA. Avelumab.
6. FDA. Avelumab.
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaertsc J, Schwartzd LH, Sargente D, Fordf R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer. 2009; 45: 228-47.
8. Disposición ANMAT 0269/16.