

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Pembrolizumab para el tratamiento del
melanoma***

**Pembrolizumab for the treatment of advanced
melanoma**

Informe de Respuesta Rápida N°485

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Septiembre de 2016



El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Agustín Ciapponi
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Versiones: esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho periodo, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

Informe de Respuesta Rápida N° 485

Pembrolizumab para el tratamiento del melanoma avanzado.

Fecha de realización: Septiembre de 2016
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Natacha Larrea
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López

Para Citar este informe:

Mengarelli C, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A, Rey-Ares L. ***Pembrolizumab para el tratamiento del melanoma avanzado.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 485, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

PEMBROLIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA AVANZADO

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad muestra que el pembrolizumab para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (metastásico, recurrente o no resecable) tendría beneficios en la sobrevida. Los estudios identificados, con un seguimiento a corto plazo, muestran una probable mejoría de la sobrevida global cuando se lo compara con el tratamiento con ipilimumab y un probable aumento leve de la sobrevida libre de enfermedad cuando se compara con quimioterapia en pacientes con melanoma, refractarios a ipilimumab. Su efecto a largo plazo debe confirmarse en varios estudios en marcha.

Las guías de práctica clínica y financiadores estadounidenses lo recomiendan como terapia de primera línea en pacientes que no fueron tratados con quimioterápicos o como terapia de segunda línea en pacientes con cáncer avanzado que no respondieron a otros tratamientos como el ipilimumab.

PEMBROLIZUMAB FOR THE TREATMENT OF ADVANCED MELANOMA

CONCLUSIONS

Evidence of moderate quality shows that pembrolizumab used to treat patients with advanced melanoma (metastatic, recurring or non-resectable) might have benefits in survival. The identified studies, with a short-term follow-up, show a potential improvement in overall survival when compared with treatment with ipilimumab and a potential slight increase in disease-free survival when compared with chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. Its long-term effect should be confirmed in several ongoing studies.

The clinical practice guidelines and United States health sponsors recommend it as first-line therapy in patients who have not been treated with chemotherapy agents or as second-line therapy in patients with advanced cancer not responding to other treatments such as ipilimumab.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El melanoma es un cáncer dermatológico cuya incidencia se estima entre 5,2 a 8,6 por cada 100.000 personas y una prevalencia del 2%.¹

El principal factor pronóstico del melanoma es el estadio al diagnóstico. Los estadios iniciales (IA-IIA) suelen tener una buena evolución con sobrevividas superiores al 80% a los cinco años, empeorando a partir del estadio IIB siendo en el estadio IIIB inferior al 55%. En los estadios IV (con metástasis), la supervivencia a cinco años oscila entre el 6-18%.²

Hasta el año 2010, el tratamiento principal del melanoma localmente avanzado no resecable y metastásico consistía en quimioterapia (dacarbacina, temozolamida, o fotemustina), la cual brindaba una mediana de sobrevida global entre seis y nueve meses.²

En los últimos años, se han desarrollado anticuerpos monoclonales con el fin de activar la respuesta inmunitaria antitumoral que reemplazaron a la quimioterapia estándar. Dentro de los nuevos inmunoterápicos, el primero en ser aprobado fue el ipilimumab (anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti-CTLA-4). Los ensayos clínicos que evaluaron la efectividad del ipilimumab mostraron aumentos de la sobrevida global entre 10 a 19 meses.²

En el año 2014 se aprobó un nuevo anticuerpo monoclonal, el pembrolizumab, con un mecanismo de acción diferente que se postula como reemplazo para la primera línea de tratamiento del melanoma avanzado y metastásico.

2. TECNOLOGÍA

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG dirigido frente a una proteína transmembrana denominada proteína de la muerte celular programada tipo 1 (PD-1, del inglés *Programmed cell death protein 1*). Los melanomas se caracterizan por presentar concentraciones altas de PD-1 en sus membranas celulares por lo que la unión del pembrolizumab activa un mecanismo de muerte celular programada (CD279) que produce una inactivación e inhibición de la proliferación de los linfocitos T, también llamada “*check point*”. Esta respuesta inmune lleva a muerte celular y disminución del tamaño tumoral.³

Ha sido aprobado para su comercialización en el año 2014 por Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), en el año 2015 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y en enero del 2016 por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el tratamiento del melanoma avanzado (metastásico o no resecable) en adultos.⁴⁻⁶

La dosis recomendada y autorizada de pembrolizumab es de 2 mg/kg administrados por vía intravenosa cada tres semanas, pudiéndose administrar hasta 10 mg/kg para tumores de mayor tamaño.⁴ Una vez iniciado el tratamiento debe continuarse hasta la aparición de signos evidentes de progresión de la enfermedad, efectos adversos severos o intolerables para el paciente, entre la que se destaca la neumonitis.⁷

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de pembrolizumab para el tratamiento de melanoma avanzado.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: ("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[tiab]) AND ("melanoma"[MeSH] OR "melanoma"[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Se incluyeron una ETS, dos GPC, cinco políticas de cobertura. Al momento de la elaboración del presente informe se encontraban en marcha diversos ECAs que evaluaban el tratamiento de pembrolizumab para melanoma avanzado.⁸

Una ETS realizada en agosto de 2015 por la Sociedad de Oncología Médica de España evaluó el tratamiento del melanoma avanzado con pembrolizumab. En la evaluación de la eficacia incluyeron los estudios realizados para la aprobación de la droga: Keynote 001 (estudio de cohorte, fase I donde se estableció dosis de seguridad), Keynote 002 (ECA fase II que compara pembrolizumab 2 mg/kg o 10 mg/kg vs. quimioterapia estándar en pacientes con melanoma avanzado refractarios al tratamiento con ipilimumab) y Keynote 006 (ECA fase III que compara pembrolizumab 10mg/kg comparado con ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado).² En el estudio Keynote 002 (n=582; 180 pacientes con una dosis de 2 mg/kg y 181 con una dosis de 10 mg/kg) el 43 % de los pacientes con melanoma avanzado eran mayores de 65

años (mediana de edad 62 años, rango: 15-89) con un tiempo de seguimiento total de seis meses. El análisis ajustado de sobrevida global evidenció un aumento estadísticamente significativo de 1,8 meses en el grupo de tratamiento con pembrolizumab vs. quimioterapia estándar (5,4 vs. 3,6 meses; HR 0,57; IC 95%: 0,45 - 0,73 para dosis de 2 mg/kg y 5,8 vs 3,6 meses, HR 0,50, IC 95%: 0,39 - 0,64 para la dosis de 10 mg/kg). A pesar que el estudio no estaba diseñado para evaluar efectividad comparada entre ambas dosis, no se encontraron diferencias significativas en la sobrevida global entre las diferentes dosis. El análisis no ajustado no mostró aumento de la sobrevida global, debido probablemente a que un 48% de los pacientes del grupo control se incluyeron posteriormente en la rama pembrolizumab dado el progreso de la enfermedad en este grupo. En el estudio Keynote 006 (n=834) el 44% de los pacientes eran mayores de 65 años (mediana de edad 62 años, rango: 15-89) con un tiempo de seguimiento total planeado de 24 meses. El estudio fue suspendido a los 12 meses por los resultados evaluados en el análisis interino. La tasa de sobrevida global al año fue del 74% para pacientes que recibieron 10 mg/kg de pembrolizumab cada dos semanas vs. 58% con tratamiento con ipilimumab (HR 0,63; IC 95%: 0,47 - 0,83; p<0,01) y un aumento en la sobrevida libre de progresión con respecto a los pacientes que fueron tratados con ipilimumab (HR 0,58; IC 95%: 0,46 - 0,72). Según los criterios RECIST (criterios de seguimiento de tumores sólidos) la tasa de respuesta a los seis meses fue de un 47% para pembrolizumab cada dos semanas, de un 46% para pembrolizumab cada tres semanas. La tasa de respuesta para el grupo de tratamiento con ipilimumab fue del 27%.²

Asimismo, la ETS incluyó cinco RS de estudios de cohorte que evaluaron el pembrolizumab para el tratamiento del melanoma avanzado (n=485). Estas revisiones concluyen que los fármacos anti-PD1 como el pembrolizumab producen tasas de sobrevida libre de enfermedad más altas que sus precursores como el ipilimumab. La Sociedad española de oncología concluyó que el tratamiento con pembrolizumab es seguro y efectivo en pacientes con melanoma avanzado, tanto en primera línea como en segunda, independientemente del estado de mutación de BRAF y habiendo recibido previamente ipilimumab.²

La GPC de la Red de centros para el tratamiento integral del cáncer de EE.UU. (NCCN del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) lo menciona dentro de las opciones de tratamiento como terapia de primera línea en pacientes que no presenten mutación del gen BRAF, tanto para pacientes que se encuentren estables por más de 12 semanas, como para pacientes con signos y/o síntomas de rápida progresión del tumor. En pacientes con estadios avanzados que presentan la mutación V600 del gen BRAF lo recomienda como primera línea de tratamiento en pacientes sin síntomas de progresión rápida del tumor, reservándolo como segunda línea de tratamiento, luego del ipilimumab en pacientes con progresión rápida del tumor.⁹

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) en su guía de tratamiento de pembrolizumab para melanoma avanzado recomienda el uso de esta droga en pacientes con melanoma metastásico o no resecable, no tratados previamente con ipilimumab y como segunda línea en progresados a ipilimumab (inhibidores de BRAF en los que tengan la mutación). Desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud (NHS, *National Health Service*) su uso tendría un perfil de costo-efectividad superior a las alternativas terapéuticas disponibles (ipilimumab, vemurafenib) luego de acceder a un descuento especial por parte de la empresa comercializadora.¹⁰

Los financiadores de salud estadounidenses Aetna, Health Partners, Anthem, Medicare cubren el tratamiento con pembrolizumab para melanoma metastásico, recurrente o no resecable como monoterapia de primera línea o en pacientes que fracasaron al tratamiento con ipilimumab.¹¹⁻¹⁴

En Argentina, el uso de pembrolizumab no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (PMO), ni es pasible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud.^{15,16}

Costos

El costo de una ampolla conteniendo 100 mg de pembrolizumab es de ARS 118.682,63 (pesos argentinos Abril/2016), equivalentes a aproximadamente USD 8.106 (dólares estadounidenses Abril/2016). El costo aproximado de un ciclo de tratamiento (en base a un peso estándar de 70 kg por paciente) sería de ARS 237.365 (USD 16.215) para dosis de 2 mg/kg y de ARS 830.778 (USD 55.575) para dosis de 10mg/kg. Un esquema de seis meses rondaría entre ARS 1.898.922 (USD 129.707) y ARS 4.986.668 (USD 323311) respectivamente.¹⁷

Comparativamente, el valor de las ampollas de ipilimumab conteniendo 50 y 200 mg ascienden a ARS 97.519,74 y ARS 390.078,95; respectivamente (USD 26640 dólares estadounidenses), por lo que el costo por ciclo alcanzaría los ARS 487.599 (USD 33.306) y un esquema de tratamiento completo con ipilimumab (en un cálculo de 3 mg/kg cada 21 días sobre el mismo caso base) por cuatro ciclos sería de aproximadamente ARS 1.950.396 (USD 133.223 dólares estadounidenses).¹⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. Ascierto PA. Immunotherapies and novel combinations: the focus of advances in the treatment of melanoma. *Cancer immunology, immunotherapy*. 2015(3):271-274. Accessed 20 abril 2016.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. Evaluación de Pembrolizumab (KEYTRUDA®). 2015 http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_de_Pembrolizumab.pdf. Accessed 17 abril 2016.
3. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Translational lung cancer research*. Oct 2015;4(5):560-575.
4. Food and Drug Administration. Pembrolizumab (Keytruda). 2014. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125514s003lbl.pdf. Accessed 22 abril 2016.
5. European Medicine Agency. KEYTRUDA® (pembrolizumab) Melanoma Lessons Learnt. 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003820/WC500190993.pdf. Accessed 22 abril 2016.
6. Administración Nacional de medicamentos alimentos y tecnología medica ANMAT. Keytruda. 2016 http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2016/Dispo_0269-16.pdf. Accessed 20 abril 2016.
7. Barnhart C. Pembrolizumab: First in Class for Treatment of Metastatic Melanoma. *Journal of the advanced practitioner in oncology*. May-Jun 2015;6(3):234-238.
8. Clinical Trials. Pembrolizumab. 2016 <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=pembrolizumab&Search=Search>. Accessed 26 abril 2016.
9. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma. 2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#melanoma. Accessed 24 abril 2016.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. 2015. nice.org.uk/guidance/ta366. Accessed 23 abril 2016.
11. Aetna. Pembrolizumab (Keytruda). 2016 http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0890.html. Accessed 20 abril 2016.
12. Health Partners. Pembrolizumab (Keytruda®). 2015. <http://www.healthpartners.com/public/coverage-criteria/pembrolizumab.htm>. Accessed 22 abril 2016.
13. Anthem. Pembrolizumab (Keytruda®). 2016. <https://es.anthem.com/>. Accessed 22 abril 2016.
14. Medicare. Pembrolizumab2015: <https://www.cms.gov/Medicare/Coding/HCPSCReleaseCodeSets/Downloads/2016-Table-of-Drugs.pdf>. Accessed 22 abril 2016.
15. Programa Médico Obligatorio. *Res 201/2002*. Buenos Aires: Superintendencia de Servicios de Salud; 2002: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>. Accessed 26 abril 2016.
16. Resolución 1048/14. *Sistema Único de Reintegro*. Buenos Aires: Superintendencia de servicios de salud; 2014: http://iisss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048_2014-SSSalud-IISSS-Final.pdf. Accessed 26 abril 2016.
17. Administración Nacional de medicamentos alimentos y tecnología medica ANMAT. Vademecum Abril 2016 <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>.