



## Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada .....	2
2. Descripción de la enfermedad.....	3
3. Tratamiento de referencia de la patología .....	4
4. Evaluación de la eficacia y seguridad .....	5
4.1. Metodología.....	5
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	6
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	20
5.Puntos clave.....	23
6.Referencias .....	24
7.Anexos .....	26

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos.

## 1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En julio de 2015, pembrolizumab (Lynparza®) recibió la autorización de la European Medicine Agency (EMA) para el tratamiento en monoterapia del melanoma avanzado (irresecable o metastático) en adultos<sup>1</sup>.

**Tabla 1. Características del medicamento evaluado.**

<b>Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC</b>	Pembrolizumab. Keytruda®. L01XC18.
<b>Mecanismo de acción</b>	Anticuerpo monoclonal antineoplásico que potencia la respuesta de las células T, a través del bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2.
<b>Indicación aprobada</b> (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento en monoterapia del melanoma avanzado (irresecable o metastático) en adultos. (EMA, 30/07/2015 <sup>1</sup> ).
<b>Posología recomendada</b>	2 mg/kg cada 3 semanas.
<b>Vía de administración</b>	Vía intravenosa.
<b>Presentación</b>	Vial 50 mg, concentrado para solución y perfusión.
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	Merck Sharp & Dohme Limited.

## 2. Descripción de la enfermedad

El melanoma es un tumor maligno procedente de los melanocitos. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95 %) y menos frecuentemente (5 %) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina y meninges. El melanoma representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable de 80 % de las muertes por este tipo de tumores<sup>2</sup>.

La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España es del orden de 5,2 por cada 100.000 habitantes/año. Es más común en las mujeres (57,2 %), con una edad media en el momento del diagnóstico de 55 años en las mujeres y 57 años en los hombres<sup>2</sup>. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afecta a todas las edades<sup>3</sup>.

Cerca de un 15 % de los pacientes con melanoma desarrollan estadio avanzado de la enfermedad<sup>4</sup>.

### 3. Tratamiento de referencia de la patología

El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La resección total de metástasis aisladas y restringidas a un único lugar anatómico puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia citada. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica consiste en la administración de inmunoterapia (interleukina-2 - IL-2 e interferón alfa) o quimioterapia (dacarbazina, temozolomida, fotemustina, platinos y taxanos o la combinación de estos). Posteriormente se han autorizado nuevos medicamentos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastático: ipilimumab, vemurafenib y dabrafenib (estos dos últimos para pacientes que presenten mutación BRAF V600 positiva). Pembrolizumab y nivolumab han sido autorizados recientemente, con fecha de julio 2015, por la EMA para el tratamiento en monoterapia del melanoma avanzado (irresecable o metastático) en adultos<sup>1,5</sup>. Actualmente la elección de la terapia de primera línea depende de factores como las mutaciones en la ruta MAPK (BRAF V600), el *tempo* de la enfermedad y la presencia de sintomatología relacionada con el cáncer<sup>6</sup>.

Se realizó una búsqueda (7 de julio de 2015) de guías de práctica clínica de los últimos tres años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *The New Zealand Guidelines Group* y en las páginas webs de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, británica y española). Se utilizaron términos libres. A continuación se detalla el tratamiento sistémico de elección para el melanoma avanzado o metastático en cada una de las guías localizadas:

- **Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma, 2013<sup>7</sup>.** Recomiendan como primera línea de tratamiento en pacientes con la mutación BRAF positiva: ensayos clínicos, vemurafenib, ipilimumab y regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina o paclitaxel. Y en pacientes con la mutación BRAF negativa: ensayos clínicos, ipilimumab, terapia dirigida basada en el estado mutacional del tumor y regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina o paclitaxel. Para la segunda línea recomiendan: ensayos clínicos, tratamiento con un agente distinto al utilizado en la primera línea e ipilimumab (si el paciente recibió vemurafenib como primera línea).
- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2015<sup>8</sup>.** Contempla como tratamiento tanto para la primera como para la segunda línea en pacientes con la mutación BRAF negativa: pembrolizumab (2A), nivolumab (1), ipilimumab (1), altas dosis de IL-2 (2A), agentes citotóxicos (dacarbazina, temozolamida, paclitaxel, paclitaxel-albúmina o carboplatino/paclitaxel) (2A), imatinib para tumores con mutaciones activas c-KIT (2A) y bioquimioterapia (2B). Para pacientes con mutación BRAF positiva, tanto en la primera como en la segunda línea, además de los indicados anteriormente: dabrafenib+trametinib (1), dabrafenib (1) y vemurafenib (1).
- **Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2012<sup>9</sup>:** opciones de primera y segunda línea incluyen ipilimumab para todos los pacientes y vemurafenib para pacientes con mutación BRAF (IIB). Si no están disponibles los nuevos fármacos puede emplearse dacarbazina o temozolamida (IIC).

## 4. Evaluación de la eficacia y seguridad

### Metodología

Se realizó una búsqueda (8 de julio de 2015) en las siguientes bases de datos para los documentos publicados en los últimos tres años: *The Cochrane Library*, las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* y *MEDLINE* (a través de *Pubmed*). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA (para la localización del EPAR en el caso de que ya estuviera publicado) y la *Food and Drug Administration (FDA)* (en su defecto) y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.

La selección de los artículos, lectura crítica, extracción y análisis de los resultados fue realizada por dos evaluadores.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>10</sup>.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, el comparador/es óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar.

**Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)** (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

<b>Población</b>	Pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastático).
<b>Intervención</b>	Pembrolizumab
<b>Comparador (es) más apropiado (s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con la mutación BRAF negativa: ipilimumab, nivolumab y regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina, temozolamida o paclitaxel.</li> <li>• Pacientes con la mutación BRAF positiva: además de los anteriores, vemurafenib y dabrafenib.</li> </ul>
<b>Resultados de eficacia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia global</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Supervivencia libre de progresión</li> <li>• Tasa de respuesta</li> <li>• Tasa de control de la enfermedad</li> <li>• Tiempo hasta la respuesta</li> <li>• Duración de la respuesta</li> </ul>
<b>Resultados de seguridad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul>
<b>Diseño</b>	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicional, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotaes [ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA].

## Comentarios:

- **Comparadores:**

Tanto para la primera línea como para la segunda los comparadores, en base las recomendaciones de las guías de práctica clínica disponibles<sup>7-9</sup>, son similares; con el matiz de utilizar en la segunda línea un agente distinto al utilizado en la primera.

## Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron un total de 75 artículos (3 en *The Cochrane Library* y 72 en *MEDLINE*). Sólo dos de ellos cumplieron los criterios de inclusión (ECA pivotaes)<sup>11,12</sup>.

Se identificaron los siguientes informes de evaluación de tecnologías sanitarias:

- NICE está elaborando dos guías:
  - “*Melanoma (unresectable, metastatic) - pembrolizumab (after ipilimumab) [ID760]: Pembrolizumab for treating unresectable, metastatic melanoma after progression with ipilimumab*” cuya publicación se prevé para diciembre de 2015<sup>13</sup>.
  - “*Pembrolizumab for treating ipilimumab naïve unresectable, metastatic melanoma*” cuya publicación se prevé para enero de 2016<sup>14</sup>.

No se han localizado revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúen pembrolizumab en la indicación señalada anteriormente.

Por tanto para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación los datos de los ECA pivotaes<sup>11, 12</sup> de pembrolizumab. Para el ECA en pacientes *naïve* a ipilimumab en tres tablas: características (Tabla 3), eficacia (Tabla 4) y seguridad (Tabla 5). Y para el ECA en pacientes previamente tratados con ipilimumab igualmente en tres tablas: características (Tabla 6), eficacia (Tabla 7) y seguridad (Tabla 8). Finalmente, se detallan, a partir del EPAR<sup>1</sup>, los resultados del estudio KEYNOTE-001.

### **ECA pivotal (Robert C et al. 2015). Pacientes *naïve* a ipilimumab**<sup>1,11</sup>

**Tabla 3. Características del ECA pivotal KEYNOTE-006**

<b>Estudio</b>	KEYNOTE-006
<b>Diseño</b>	Fase III, aleatorizado, controlado, abierto. La aleatorización se estratificó en función del estadio ECOG (0 vs. 1), línea de tratamiento (primera vs. segunda) y expresión PD-L1 (positiva vs. negativa).
<b>Duración</b>	Septiembre 2013 - Marzo 2014.
<b>Hipótesis</b>	Superioridad.
<b>Grupo tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab 10 mg/kg cada dos semanas.</li> <li>- Pembrolizumab 10 mg/kg cada tres semanas.</li> </ul> Se administró hasta progresión de la enfermedad, eventos adversos

	<p>inaceptables, retirada del consentimiento informado o 24 meses de terapia. Los pacientes con respuesta completa que recibieron pembrolizumab durante al menos 6 meses podrían suspender el tratamiento después de recibir al menos dos dosis antes de la determinación de la respuesta completa.</p> <p><i>NOTA: Tras evidenciarse progresión radiológica, los pacientes con enfermedad estable podían continuar recibiendo el tratamiento hasta 4 semanas después de confirmar la progresión.</i></p>
<b>Grupo control</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas.</li> </ul> <p>Se administró durante 4 ciclos o hasta progresión de la enfermedad, eventos adversos inaceptables, decisión del investigador de suspender el tratamiento o retirada del consentimiento informado.</p> <p><i>NOTA: Tras evidenciarse progresión radiológica, los pacientes con enfermedad estable podían continuar recibiendo el tratamiento hasta 4 semanas después de confirmar la progresión.</i></p>
<b>VARIABLES EVALUADAS</b>	<p><u>Variable principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Supervivencia global (SG).</li> <li>- Supervivencia libre de progresión (SLP).</li> </ul> <p><u>Variables secundarias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa objetiva de respuesta.</li> <li>- Duración de la respuesta.</li> <li>- Eventos adversos.</li> </ul>
<b>Descripción del análisis</b>	<p>Se utilizó el método de Kaplan-Meier para calcular la estimación de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Los datos faltantes para la supervivencia libre de progresión fueron asignados a la última observación.</p> <p>Se realizaron dos análisis intermedios; el primero, cuyo objetivo fue evaluar la superioridad de los regímenes de pembrolizumab frente a ipilimumab para la SLP, cuando al menos 260 pacientes habían progresado o muerto y todos los pacientes se habían seguido durante al menos 6 meses, y el segundo, cuyo objetivo fue evaluar la superioridad de los regímenes de pembrolizumab frente a ipilimumab para la SG, cuando al menos 290 pacientes habían muerto y todos los pacientes se habían seguido durante al menos 9 meses.</p> <p>El análisis de la eficacia se realizó en la población por intención de tratar y el de la seguridad en los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco.</p>
<b>Criterios de Inclusión</b>	<p>Pacientes <math>\geq</math> 18 años, diagnóstico histológico confirmado de melanoma irsecable estadio III ó IV y que no hubieran recibido más de un tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada.</p> <p>Se requirió conocer el estado mutacional BRAF V600, no fue necesario tratamiento previo con un inhibidor BRAF para pacientes con niveles normales de lactato deshidrogenasa y sin síntomas clínicamente significativos relacionados con el tumor o evidencia de progresión rápida de la enfermedad.</p> <p>Los pacientes debían tener un ECOG 0-1 y se debía disponer de una muestra del tumor adecuada para evaluar la expresión PD-L1.</p>
<b>Criterios de Exclusión</b>	<p>Pacientes que habían recibido tratamiento previo con inhibidores CTLA-4, PD-1 o PD-L1 y aquellos con melanoma ocular, metástasis cerebrales activas o historia de enfermedad autoinmune grave.</p>
<b>Características basales</b>	<p>Edad, mediana: 61 vs. 63 vs. 62 años.</p> <p>Sexo (varones), n (%): 161 (57,7 %) vs. 174 (62,8 %) vs. 162 (58,3</p>



<b>(pembrolizumab cada 2 semanas vs. pembrolizumab cada 3 semanas vs. ipilimumab)</b>	<p>%).</p> <p>Estadío ECOG, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0: 193 (70,3 %) vs. 189 (68,2 %) vs. 188 (67,6 %).</li> <li>- 1: 83 (29,7 %) vs. 88 (31,8 %) vs. 90 (32,4 %).</li> </ul> <p>Niveles basales de LDH elevados, n (%): 81 (29 %) vs. 98 (35,4 %) vs. 91 (32,7 %).</p> <p>Tumor PD-L1 positivo, n (%): 225 (80,6 %) vs. 221 (79,8 %) vs. 225 (80,9 %)</p> <p>Mutación BRAF V600, n (%): 98 (35,1 %) vs. 97 (35 %) vs. 107 (38,5 %).</p> <p>Líneas de tratamiento sistémico previo, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0: 183 (65,6 %) vs. 185 (66,8 %) vs. 181 (65,1 %).</li> <li>- 1: 96 (34,4 %) vs. 91 (32,9 %) vs. 97 (34,9 %).</li> </ul>
<b>Seguimiento del tratamiento</b>	<p>La duración media del seguimiento de los pacientes fue de 7,9 meses.</p> <p>La duración media de la exposición fue de 164 días en pacientes en tratamiento con pembrolizumab cada dos semanas, 151 con pembrolizumab cada tres semanas y 50 con ipilimumab.</p>

**Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA pivotal KEYNOTE-006.**

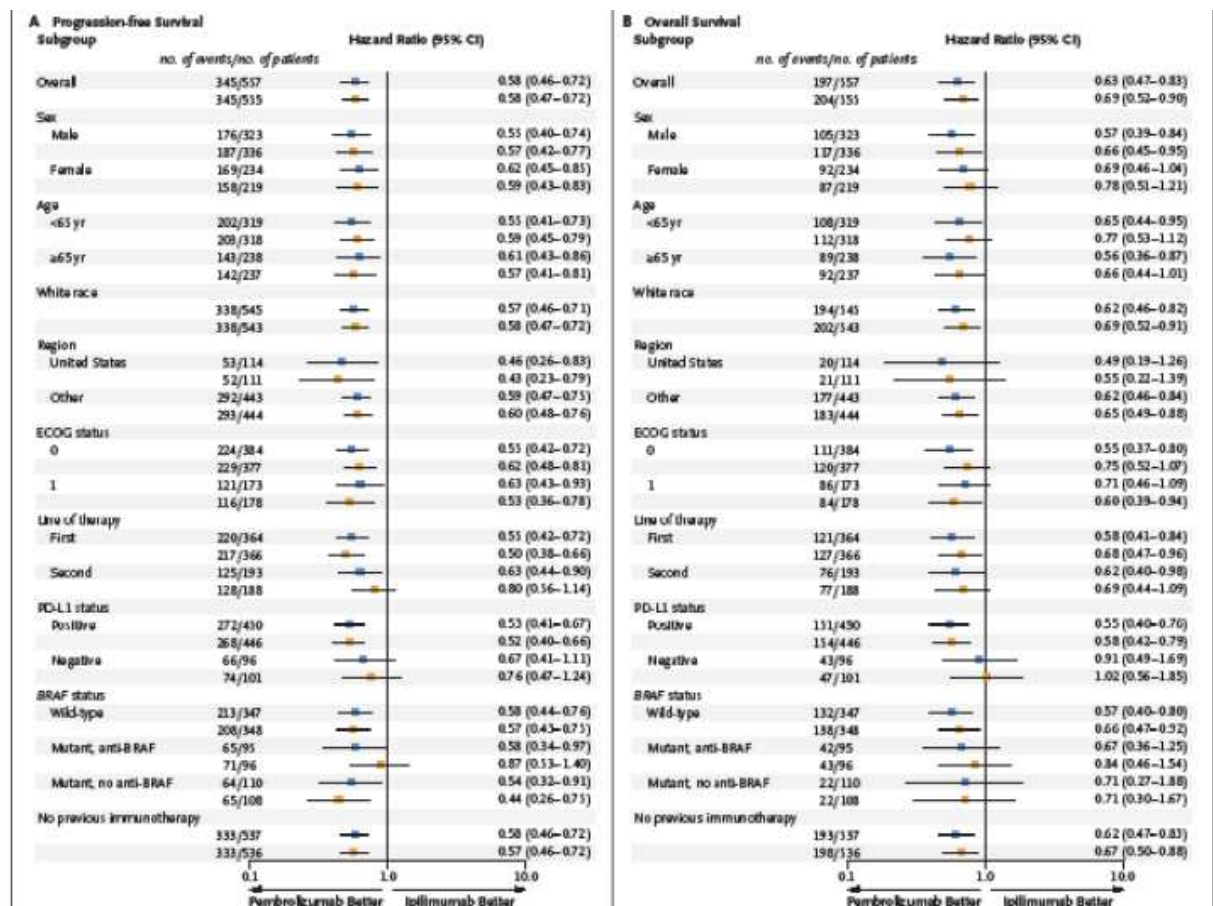
	Pembrolizumab c/ 2 semanas (n=279)	Pembrolizumab c/ 3 semanas (n=277)	Ipilimumab (n=278)	HR (IC 95%) P2 vs. ipilimumab	HR (IC 95%) P3 vs. ipilimumab
<b>Variables principales</b>					
-SLP*, mediana en meses (IC 95%)	5,5 (3,4–6,9)	4,1 (2,9-6,9)	2,8 (2,8-2,9)	0,58 (0,46- 0,72) p<0,001	0,58 (0,47- 0,72) p<0,001
-SG al año**, %	74,1	68,4	58,2	0,63 (0,47- 0,83) p<0,0005	0,69 (0,52- 0,90) p=0,0036
<b>Variables secundarias</b>					
-Tasa objetiva de respuesta, %	33,7	32,9	11,9	p<0,001	p<0,001
-Respuesta completa, %	5	6,1	1,4		
-Tiempo hasta respuesta, mediana (días)	86 (32-212)	85 (36-251)	87 (80-250)		

(rango)

n: número de pacientes; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; HR: Hazard ratio; P2: pembrolizumab c/ 2 semanas; P3: pembrolizumab c/ 3 semanas.  
\* En el análisis intermedio primario (septiembre 2014).  
\*\* En el análisis intermedio secundario (marzo 2015).  
NOTA: Dado que la SG para los grupos en tratamiento con pembrolizumab fue superior a la del grupo en tratamiento con ipilimumab, el comité independiente de evaluación de datos recomendó parar el estudio, con el objeto de pasar a los pacientes en tratamiento con ipilimumab a pembrolizumab. La SG media no fue alcanzada en ningún grupo.

Para ambas variables principales, SLP y SG, y en todos los subgrupos de pacientes, pembrolizumab muestra superioridad frente a ipilimumab (Figura 1). La única excepción sería para la SG en pacientes con PD-L1 negativa, aunque se trata de una muestra pequeña con intervalos de confianza amplios.

Figura 1. Análisis de SLP y SG por subgrupos del ECA pivotal KEYNOTE-006.



NOTA: Los colores corresponden a los distintos regímenes de pembrolizumab; azul para pembrolizumab cada dos semanas y naranja para pembrolizumab cada tres semanas.

Fuente: Robert C et al. 2015.

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA pivotal KEYNOTE-006.

	Pembrolizumab c/ 2 semanas (n=278)		Pembrolizumab c/ 3 semanas (n=277)		Ipilimumab (n=256)	
	Cualquier grado	Grado 3-5	Cualquier grado	Grado 3-5	Cualquier grado	Grado 3-5
<b>Relacionados con el tratamiento, n (%)</b>						
<b>Cualquiera,</b>	221 (79,5)	37 (13,3)	202 (72,9)	28 (10,1)	187 (73,0)	51 (19,9)
<b>≥ 10% de los pacientes,</b>						
-Fatiga	58 (20,9)	0	53 (19,1)	1 (0,4)	39 (15,2)	3 (1,2)
-Diarrea	47 (16,9)	7 (2,5)	40 (14,4)	3 (1,1)	58 (22,7)	8 (3,1)
-Rash	41 (14,4)	0	37 (13,4)	0	37 (14,5)	2 (0,8)
-Prurito	40 (14,4)	0	39 (14,1)	0	65 (25,4)	1 (0,4)
-Astenia	32 (11,5)	1 (0,4)	31 (11,2)	0	16 (6,3)	2 (0,8)
-Náusea	28 (10,1)	0	31 (11,2)	1 (0,4)	22 (8,6)	1 (0,4)
-Artralgia	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
<b>Eventos adversos de especial interés, n (%)</b>						
Hipotiroidismo	28 (10,1)	1 (0,4)	24 (8,7)	0	5 (2,0)	0
Hipertiroidismo	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)
Hipofisitis	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)
Diabetes mellitas tipo 1	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
Miositis	0	0	2 (0,7)	0	1 (0,4)	0
Nefritis	0	0	1 (0,4)	0	1 (0,4)	1 (0,4)

Los eventos adversos de cualquier grado más frecuentes para pembrolizumab fueron: fatiga, diarrea, rash y prurito. Todos los eventos de gravedad 3-4 sucedieron en menos del 1 % de los pacientes, excepto en el caso de la diarrea (2,5 % y 1,1 % respectivamente).

Los eventos adversos de especial interés relacionados con el sistema inmune más frecuentes con pembrolizumab fueron hipotiroidismo e hipertiroidismo. Y, los eventos adversos grado 3-4 que tuvieron lugar en más del 1 % de los pacientes tratados con pembrolizumab fueron colitis y hepatitis.

La tasa de retirada del fármaco por eventos adversos fue menor para ambos grupos de pembrolizumab que para ipilimumab (4,0 %, 6,9 % y 9,4 % respectivamente). Un paciente murió en el grupo ipilimumab, dicha muerte se relacionó con el tratamiento.

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó riesgo de sesgo poco claro para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo I.

**ECA pivotal (Ribas A et al. 2015). Pacientes previamente tratados con ipilimumab**<sup>1,12</sup>

**Tabla 6. Características del ECA pivotal KEYNOTE 002.**

<b>Estudio</b>	KEYNOTE-002
<b>Diseño</b>	Fase II, aleatorizado, controlado. La aleatorización se estratificó en función del estadio ECOG (0 vs. 1), concentración de lactato deshidrogenasa [(normal vs. elevada ( $\geq 110$ % del límite de la normalidad)] y estadio BRAF (tipo salvaje o mutación V600 positiva). El estudio fue abierto para la asignación a pembrolizumab o quimioterapia, pero doble ciego para la dosis de pembrolizumab.
<b>Duración</b>	Noviembre 2012-Noviembre 2013.
<b>Hipótesis</b>	Superioridad.
<b>Grupo tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pembrolizumab 2 mg/kg cada tres semanas.</li> <li>- Pembrolizumab 10 mg/kg cada tres semanas.</li> </ul> Se administró hasta progresión de la enfermedad, eventos adversos inaceptables, retirada del consentimiento informado, decisión médica u otra razón. Si en la semana 12 el escáner revelaba progresión, los pacientes podrían continuar en tratamiento hasta que un escáner posterior lo confirmara.
<b>Grupo control</b>	Régimen de quimioterapia a elección del investigador (paclitaxel/carboplatino, paclitaxel, carboplatino*, dacarbazina o temozolamida oral). Los pacientes con progresión o tras 12 semanas de tratamiento, pudieron cruzarse a tratamiento con pembrolizumab tras un período de lavado de 28 días desde la última dosis de quimioterapia. Éstos pacientes fueron aleatorizados a uno de los grupos de pembrolizumab (doble ciego). <i>* El carboplatino se eliminó del protocolo en la enmienda 1.</i>
<b>VARIABLES EVALUADAS</b>	<u>Variable principal:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Supervivencia libre de progresión (SLP) en el análisis intermedio secundario.</li> <li>- Supervivencia global (SG) en el análisis final.</li> </ul> <u>VARIABLES SECUNDARIAS:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tasa objetiva de respuesta.</li> <li>- Tasa de respuesta parcial o completa.</li> <li>- Duración de la respuesta.</li> <li>- Tiempo desde la mejor respuesta hasta progresión.</li> <li>- Eventos adversos.</li> <li>- Cambio en la puntuación del cuestionario de calidad de vida y estado de salud global EORTC QLQ-C30 entre el momento basal y la semana 12.</li> </ul>
<b>Descripción del análisis</b>	El tamaño muestral se determinó para la variable SG en el análisis final. Se estimaron 370 eventos en un total de 510 pacientes, asumiendo que la SG en el grupo en tratamiento con quimioterapia era de 6 meses y la <i>hazard ratio</i> entre pembrolizumab y quimioterapia de 0,65. Así, tendría una potencia del 90% para

	<p>detectar diferencias en la SG en al menos un grupo de pembrolizumab utilizando el test de Hochberg con un nivel alfa del 2 % (una cola).</p> <p>Se llevaron a cabo dos análisis intermedios, el primero con el objetivo de detectar si una dosis de pembrolizumab era inferior a otra, y el segundo después de que ocurrieran 270 progresiones. En este segundo análisis, el estudio tenía un poder del 92% para detectar un <i>hazard ratio</i> de 0,55 para la supervivencia libre de progresión con un alfa de 0,25% (una cola) entre el grupo pembrolizumab y el grupo quimioterapia. El estudio se consideraría positivo si el valor de p para SLP o SG fuera menor de 0,0025 en cada grupo de pembrolizumab frente a quimioterapia (basado en los 270 eventos de SLP, la <i>hazard ratio</i> tendría que ser de 0,66).</p> <p>El análisis de la eficacia se realizó en la población por intención de tratar y el de la seguridad en los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco.</p>
<b>Criterios de Inclusión</b>	<p>≥ 18 años, diagnóstico confirmado (histológica o citológicamente) de melanoma irresecable estadio III ó IV no susceptible a terapia local, progresión de la enfermedad confirmada durante 24 semanas después de la última dosis de ipilimumab (mínimo dos dosis, 3 mg/kg cada tres semanas), previo tratamiento con inhibidores BRAF o MEK (si presentan mutación BRAF positiva), resolución o mejoría de los eventos adversos grado 0-1 a ipilimumab con prednisona a dosis 10 mg/día o al menos dos semanas antes de la primera dosis del fármaco en estudio, ECOG 0-1 y enfermedad medible en base a los criterios RECIST v1.1.</p>
<b>Criterios de Exclusión</b>	<p>Pacientes con metástasis cerebrales activas o meningitis carcinomatosa, enfermedad autoinmune activa, infección activa que requiere terapia sistémica, historia conocida de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B o C activa, historia de eventos adversos grado 4 a ipilimumab o grado 3 que duraran más de 12 semanas, o tratamiento previo con terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1.</p>
<b>Características basales (pembrolizumab 2mg/kg vs. pembrolizumab 10 mg/kg vs. quimioterapia)</b>	<p>Edad media, años: 62 vs. 60 vs. 63.</p> <p>Sexo (hombres), n (%): 104 (58) vs. 109 (60) vs. 114 (64).</p> <p>Estadío ECOG, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0: 98 (54) vs. 98 (54) vs. 99 (55).</li> <li>- 1: 80 (44) vs. 83 (46) vs. 80 (45).</li> <li>- No identificado: 2 (1 %) vs. 0 vs. 0.</li> </ul> <p>Estadío BRAF V600, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutado: 44 (24) vs. 40 (22) vs. 41 (23).</li> <li>- Salvaje: 136 (76) vs. 141 (78) vs. 138 (77).</li> </ul> <p>Concentración de lactato deshidrogenasa, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normal: 99 (55) vs. 105 (58) vs. 107 (60).</li> <li>- Aumentada: 77 (43) vs. 73 (40) vs. 63 (38).</li> <li>- Desconocida: 4 (2) vs. 3 (2) vs. 4 (2).</li> </ul> <p>Número de líneas previas de tratamiento sistémico, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0: 1 (&lt;1) vs. 0 vs. 0.</li> <li>- 1: 40 (22) vs. 56 (31) vs. 47 (26).</li> <li>- 2: 79 (44) vs. 66 (36) vs. 78 (44).</li> <li>- ≥3: 60 (33) vs. 59 (33) vs. 54 (30).</li> </ul> <p>Tratamiento previo, n (%):</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ipilimumab: 180 (100) vs. 181 (100) vs. 179 (100).</li> <li>- Interleuquina 2: 21 (12) vs. 16 (9) vs. 12 (7).</li> <li>- Inmunoterapia, excluyendo ipilimumab e interleuquina 2: 25 (14) vs. 18 (10) vs. 23 (13).</li> <li>- Quimioterapia: 90 (50) vs. 84 (46) vs. 86 (48).</li> <li>- Inhibidor BRAF o MEK: 46 (26) vs. 45 (25) vs. 43 (24).</li> </ul>
<b>Seguimiento del tratamiento</b>	<p>En mayo 2014 (fecha de corte de datos) la media de seguimiento fue de 10 meses. De los 179 pacientes aleatorizados al grupo quimioterapia, 86 (48 %) cruzaron a tratamiento con pembrolizumab, 46 a la dosis de 2 mg/kg y 40 a la dosis de 10 mg/kg.</p> <p>De los 540 pacientes aleatorizados, 528 recibieron al menos una dosis del fármaco (población de seguridad).</p> <p>La duración media del tratamiento fue de 113, 145 y 61 días para pembrolizumab 2 mg/kg, 10 mg/kg y quimioterapia respectivamente.</p>

**Tabla 7. Resultados de eficacia del ECA pivotal KEYNOTE-002.**

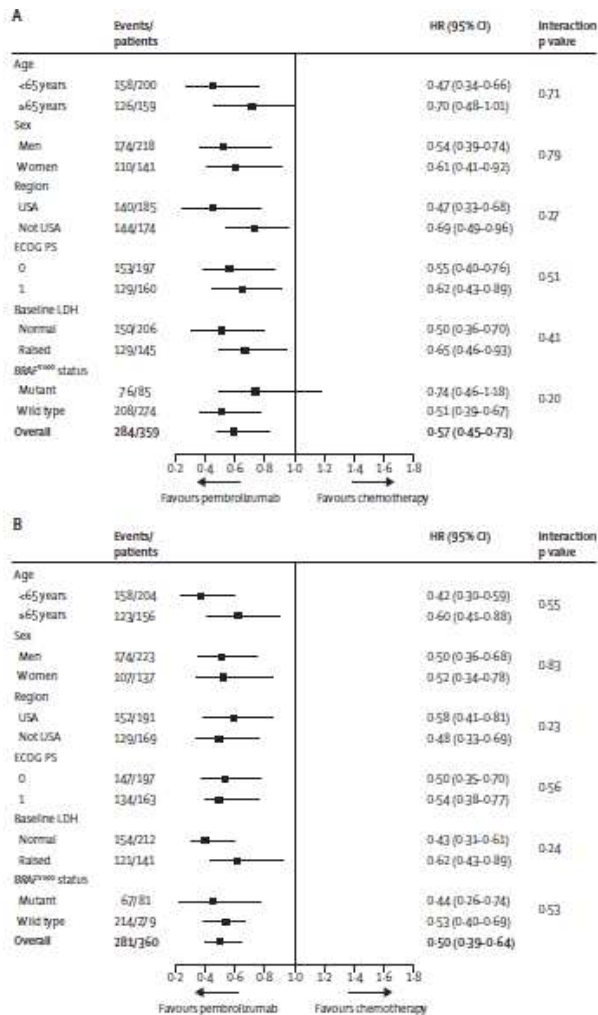
	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=180)	Pembrolizumab 10 mg/kg (n=181)	Quimioterapia (n=179)	HR (IC 95%) P2 vs. quimioterapia	HR (IC 95%) P10 vs. quimioterapia	HR (IC 95%) P10 vs. P2
<b>Variables principales</b>						
-SLP*, mediana en meses (IC 95%)	2,9 (2,8-3,8)	2,9 (2,8-4,7)	2,7 (2,5-2,8)	0,57 (0,45-0,73) p<0,0001	0,50 (0,39-0,64) p<0,0001	0,91 (0,71-1,16) No disponible el valor de p
-SG*, mediana en meses (IC 95%)	11,4 (10,2--ND)	12,5 (9,7--ND)	11,6 (9,0-16,3)	0,88 (0,64-1,22)	0,78 (0,56-1,08)	
	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=180)	Pembrolizumab 10 mg/kg (n=181)	Quimioterapia (n=179)	Diferencia (rango) P2 vs. quimioterapia	Diferencia (rango) P10 vs. quimioterapia	Diferencia (rango) P10 vs. P2
<b>Variables secundarias</b>						
-Tasa de respuesta, n (%)	38 (21)	46 (25)	8 (4)	13 (7-21) p<0,0001	18 (11-27) p<0,0001	6 (-3-14) p=0,21
-Respuesta completa, n (%)	4 (2)	5 (3)	0			
-Respuesta parcial, n (%)	34 (19)	41 (23)	8 (4)			
-Enfermedad estable, n (%)	32 (18)	31 (17)	33 (18)			
-Progresión de la	84 (47)	86 (48)	111 (62)			

enfermedad, n (%)						
-No evaluable, n (%)	26 (14)	18 (10)	27 (15)			
-Tiempo hasta respuesta, mediana en semanas (rango intercuartílico)	13 (12-18)	15 (12-18)	13 (12-18)			
-Duración de la respuesta, semanas (IQR)	NA	NA	37 (12-41)			
-Cambio en la puntuación EORTC QLQ-C13**	-2,6 (-6,15-0,96)	-2,55 (-5,99-0,89)	-9,13 [-12,86-(-5,39)]	6,53 (1,53-11,53) p=0,011	6,57 (1,65-11,50) p=0,009	
<p>n: número de pacientes; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; HR: Hazard ratio; IQR: rango intercuartílico; NA: no alcanzado; ND: no disponible; P2: pembrolizumab 2 mg/kg; P3: pembrolizumab 10 mg/kg. *En el análisis intermedio secundario. **Cambio desde el momento basal hasta la semana 12.</p> <p>NOTA: Los resultados de SLP y tasa de respuesta que se muestran son en base a RECIST v1.1 y evaluados por un comité independiente.</p>						

La SG, que fue la variable principal para el análisis final, se evaluará después de que se produzcan 370 muertes. En el análisis intermedio de los datos inmaduros no se alcanzó el límite preespecificado de superioridad del 0,25 % para los grupos de pembrolizumab frente a quimioterapia. Esto es a priori inconsistente con lo esperable, y podría deberse a que se permitió el cruce de los pacientes con quimioterapia a pembrolizumab.

Para SLP, ambos regímenes de pembrolizumab, también por subgrupos, muestran superioridad frente a la quimioterapia (Figura 2).

Figura 2. Análisis de la SLP para ambos regímenes de pembrolizumab (A: 2 mg/kg, B: 10 mg/kg) del ECA pivotal KEYNOTE-002.



Fuente: Ribas A et al. 2015.

Tabla 8. Resultados de seguridad del ECA pivotal KEYNOTE-002.

	Pembrolizumab 2 mg/kg (n=180)			Pembrolizumab 10 mg/kg (n=181)			Quimioterapia (n=179)		
	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4
Cualquiera, n (%)	101 (57)	18 (10)	1 (< 1)	107 (60)	23 (13)	2 (1)	93 (54)	34 (20)	11 (6)
Grave, n (%)	3 (2)	9 (5)	1 (< 1)	3 (2)	14 (8)	2 (1)	3 (2)	8 (5)	6 (4)
EA que lleva a suspensión, n (%)	0	3 (2)	1 (< 1)	2 (1)	9 (5)	1 (< 1)	6 (4)	2 (1)	2 (1)



EA observados en más del 5% de los pacientes, n (%)									
-Fatiga	38 (21)	2 (1)	0	51 (28)	1 (< 1)	0	54 (32)	8 (5)	0
-Prurito	37 (21)	0	0	42 (23)	0	0	6 (4)	0	0
-Náusea	8 (4)	0	0	15 (8)	1 (< 1)	0	52 (30)	3 (2)	1 (< 1)
-Disminución del apetito	8 (4)	0	0	15 (8)	2 (1)	0	26 (15)	0	0
-Anemia	4 (2)	1 (< 1)	0	7 (4)	0	0	26 (15)	9 (5)	0
-Diarrea	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
-Vómito	1 (< 1)	1 (< 1)	0	9 (5)	1 (< 1)	0	22 (13)	3 (2)	1 (< 1)
-Artralgia	12 (7)	1 (< 1)	0	10 (6)	1 (< 1)	0	8 (5)	1 (< 1)	0
-Estreñimiento	5 (3)	0	0	9 (5)	0	0	14 (8)	0	0
-Mialgia	7 (4)	2 (1)	0	7 (4)	0	0	9 (5)	1 (< 1)	0
-Astenia	5 (3)	1 (< 1)	0	7 (4)	1 (< 1)	0	9 (5)	1 (< 1)	0
-Hipotiroidismo	9 (5)	0	0	13 (7)	0	0	0	0	0
-Vitílico	10 (6)	0	0	9 (5)	0	0	2 (1)	0	0
-Piel seca	9 (5)	0	0	9 (5)	0	0	2 (1)	0	0
-									
Trombocitopenia	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)
-Neuropatía periférica	2 (1)	0	0	0	0	0	12 (7)	2 (1)	0
-Rash maculopapular	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)
-Parestesia	1 (< 1)	0	0	2 (1)	0	0	11 (6)	0	0
-Disminución recuento plaquetario	0	0	0	1 (< 1)	0	0	8 (5)	2 (1)	3 (2)

N: número de pacientes, EA: evento adverso.

La incidencia de eventos adversos grado 3-4 fue mayor en los pacientes tratados con quimioterapia (26 %) que en los tratados con pembrolizumab (11 y 14 % para las dosis de 2 y 10 mg/kg respectivamente). Los más frecuentes para pembrolizumab 2 mg/kg fueron fatiga, edema generalizado y mialgia; y para pembrolizumab 10 mg/kg hipopituitarismo, colitis, diarrea, disminución del apetito, hiponatremia y neumonitis.

Los eventos adversos llevaron a la suspensión del fármaco en un 3, 7 y 6% de los pacientes para los grupos de pembrolizumab 2 mg/kg, 10 mg/kg y quimioterapia respectivamente.

En los tres grupos de tratamiento se produjo una tasa de eventos adversos graves similares. Los más frecuentes para los grupos con pembrolizumab fueron diarrea y neumonitis.

Únicamente se produjo una muerte en el grupo en tratamiento con pembrolizumab 2 mg/kg, pero no se relacionó con el tratamiento.

#### Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó riesgo de sesgo bajo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane. Ver Anexo I.

### Estudio KEYNOTE-001<sup>1</sup>

Se trata de un estudio complejo Fase I, multicéntrico y abierto en pacientes con melanoma avanzado o metastático, cáncer de pulmón no microcítico o tumores sólidos avanzados. Consta de distintas partes y ha ido sufriendo distintas enmiendas a lo largo del tiempo. En el caso de melanoma avanzado o metastático, las partes implicadas son la B y la D, que son las que se detallan en la tabla 12.

**Tabla 12. Estudio KEYNOTE-001: partes implicadas.**

Parte	Cohorte	Tratamiento con pembrolizumab	N
Parte A: tumores sólidos	---	---	---
<b>Parte B: Melanoma</b>	B1: no aleatorizado (IPI- <i>naïve</i> o pretatados)	2 ó 10 mg/kg cada 2 ó 3 semanas	135
	<b>B2: aleatorizado (IPI-refractarios)</b>	2 ó 10 mg/kg cada 3 semanas	173
	B3: aleatorizado (IPI- <i>naïve</i> , tratados o refractarios)	10 mg/kg cada 2 ó 3 semanas	248
Parte C: CPNM	---	---	---
<b>Parte D: Melanoma en pacientes IPI-<i>naïve</i></b>	Aleatorizado	2 ó 10 mg/kg cada 3 semanas	103
Parte F: CPNM	---	---	---

CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; IPI: ipilimumab; N: número de pacientes.

Se incluyeron tanto pacientes tratados previamente con ipilimumab (o con un inhibidor BRAF o MEK en caso de ser positivos para la mutación BRAF V600) (parte B2) como pacientes *naïve* al tratamiento con ipilimumab (parte D). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una dosis de 2 mg/kg ó 10 mg/kg de pembrolizumab cada 3 semanas.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global (completa o parcial) evaluada según criterios RECIST v.1.1. Como variables secundarias se estudiaron entre otras la SLP y la SG.

En la tabla 13 se muestran los principales resultados de eficacia.

**Tabla 13. Principales resultados de eficacia del estudio KEYNOTE-001.**

	IPI-refractarios (parte B2)			IPI- <i>naïve</i> (parte D)		
	P 2 mg/kg c/3 semanas (n= 81)	P 10 mg/kg c/3 semanas (n= 76)	HR (IC 95%)	P 2 mg/kg c/3 semanas (n= 45)	P 10 mg/kg c/3 semanas (n= 47)	HR (IC 95%)
Tasa de	21 (25,9)	20 (26,3)	---	15 (33,3)	19 (40,4)	---

respuesta global, n (%) (IC 95%)	(16,8-36,9)	(16,9-37,7)		(20,0-49,0)	(26,4-55,7)	
SLP mediana en semanas (IC 95%)	22 (12-36)	14 (12-24)	0,84 (0,57-1,23) p= 0,355	27 (12,4-ND)	23 (12,1-48,0)	0,85 (0,51-1,42) p= 0,530
SG mediana en semanas (IC 95%)	13 (10,1-ND)	NA	1,06 (0,61-1,84) p= 0,827	NA	NA	0,70 (0,34-1,47) p= 0,350
IPI: ipilimumab; P: pembrolizumab; n: número de pacientes; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; ND: no disponible.						

Los resultados de los pacientes tratados con la dosis de 10 mg/kg de pembrolizumab fueron similares a los observados con la dosis de 2 mg/kg, tanto en pacientes *naïve* como en aquellos previamente tratados con ipilimumab.

### Otros datos del EPAR<sup>1</sup>

#### Análisis de eficacia en función de la mutación BRAF en el estudio KEYNOTE-006

Tabla 9. SLP y SG en función de la mutación BRAF en el estudio KEYNOTE-006.

	Pembrolizumab (ambas dosis combinadas)				Ipilimumab			
	BRAF salvaje	BRAF mutado	BRAF mutado sin previo iBRAF	BRAF mutado con previo iBRAF	BRAF salvaje	BRAF mutado	BRAF mutado sin previo iBRAF	BRAF mutado con previo iBRAF
SLP, n°eventos/n°pacientes	199/355	111/195	51/108	60/87	111/170	77/107	39/55	38/52
HR pembrolizumab vs. ipilimumab (IC 95%)	0,57 (0,45-0,73)	0,63 (0,47-0,85)	0,50 (0,32-0,77)	0,73 (0,48-1,11)	---	---	---	---
SG, n°eventos/n°pacientes	83/355	33/195	51/108	24/87	58/170	27/107	39/55	18/52
HR pembrolizumab vs. ipilimumab (IC 95%)	0,55 (0,39-0,78)	0,63 (0,37-1,05)	0,56 (0,22-1,46)	0,67 (0,36-1,24)	---	---	---	---
iBRAF: inhibidor BRAF; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado.								

**Análisis de eficacia en función del estado PD-L1 y la mutación BRAF en el estudio KEYNOTE-002**

**Tabla 10. SLP y SG en función del estado PD-L1 en el estudio KEYNOTE-002.**

	Pembrolizumab 2 mg/kg c/ 3 semanas		Pembrolizumab 10 mg/kg c/3 semanas		Control	
	PDL-1 positivo (n=98)	PDL-1 negativo (n=47)	PDL-1 positivo (n=95)	PDL-1 negativo (n=46)	PDL-1 positivo (n=98)	PDL-1 negativo (n=37)
SLP, mediana en meses (IC 95 %)	3,5 (2,9-5,6)	2,8 (2,7-2,8)	4,0 (2,8-6,0)	2,8 (2,8-5,6)	2,8 (2,6-2,9)	2,7 (2,0-3,0)
SG, mediana en meses (IC 95 %)	NA (10,2-ND)	8,9 (6,2-13,2)	14,8 (8,9-ND)	10,8 (4,6-ND)	16,3 (8,7-16,3)	10,4 (5,3-ND)
HR vs. control (IC 95 %)	0,93 (0,58-1,49) p=0,383	1,19 (0,58-2,46) p= 0,678	0,73 (0,45-1,19) P=0,102	0,60 (0,30-1,18) p= 0,067	---	---

n: número de pacientes; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; ND: no disponible.

**Tabla 11. SLP y SG en función de la mutación BRAF en el estudio KEYNOTE-002.**

	Pembrolizumab (ambas dosis combinadas)		Control	
	BRAF mutado (n=84)	BRAF salvaje (n=277)	BRAF mutado (n=41)	BRAF salvaje (n=138)
SLP mediana en meses (IC 95 %)	2,8 (2,7-2,9)	3,8 (2,9-5,5)	2,4 (2,1-2,8)	2,8 (2,6-2,9)
HR vs. control (IC 95 %)	0,56 (0,37-0,85)	0,51 (0,41-0,65)	---	---
SG mediana en meses (IC 95 %)	10,7 (6,2-ND)	13,2 (10,8-ND)	7,7 (4,7-ND)	11,6 (9,3-16,3)
HR vs. control (IC 95 %)	0,82 (0,47-1,43)	0,83 (0,60-1,15)	---	---

n: número de pacientes; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; ND: no disponible.

### **Fortalezas y limitaciones de la evidencia**

La población incluida en los ensayos pivotaes es representativa de los pacientes susceptibles a tratamiento en la práctica clínica diaria.

En cuanto a la posología del fármaco evaluado, en pacientes previamente tratados con ipilimumab (KEYNOTE-002) se evalúa el régimen de pembrolizumab 2 mg/kg cada tres semanas, que es el aprobado en ficha técnica. Sin embargo, en pacientes *naïve* a ipilimumab (KEYNOTE-006) los regímenes evaluados (10 mg/kg cada dos o tres semanas) no coinciden con la posología aprobada. No obstante, tal y como muestran los resultados del estudio de soporte KEYNOTE-001, la eficacia de la dosis de 10 mg/kg de pembrolizumab es similar a la de la dosis de 2 mg/kg, tanto en pacientes *naïve* como en aquellos previamente tratados con ipilimumab. En base a dichos resultados, tal y como determinó el *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), podemos considerar que los resultados de la dosis de 10 mg/kg son extrapolables a la dosis de 2 mg/kg.

Respecto a los comparadores utilizados en los ensayos, se emplea en ambos casos una de las mejores alternativas terapéuticas disponibles. En el caso de pacientes *naïve* a ipilimumab, éste constituye un comparador adecuado y, en el caso de pacientes refractarios al mismo, los regímenes de quimioterapia constituyen una opción, aunque no hay evidencia de ECA que sugiera que la quimioterapia tras progresión con ipilimumab mejore la SG o la SLP. Dado que recientemente ha sido aprobado por la EMA, para la misma indicación que pembrolizumab, nivolumab, sería deseable, si metodológicamente es adecuado, realizar comparaciones indirectas entre ambos; así como disponer en un futuro de comparaciones directas.

Las variables principales en ambos ensayos son la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. Ambas variables son potentes, aunque es preferible la SG, ya que la SLP es una variable subrogada de la misma. Es importante señalar que en pacientes previamente tratados con ipilimumab (KEYNOTE-002) los datos que se presentan de SG son aún inmaduros y podrían estar condicionados por el hecho de que se permitió el cruce de los pacientes con quimioterapia a pembrolizumab.

El análisis de subgrupos tanto en pacientes *naïve* a ipilimumab como previamente tratados con el mismo, pone de manifiesto que pembrolizumab muestra superioridad frente a ipilimumab. Esto es especialmente importante para la presencia o ausencia de mutación BRAF y para el estado PDL-1; en ambos casos no se encuentran diferencias significativas relevantes. No hay que pasar por alto, que dichos resultados presentarían validez metodológica si los pacientes hubieran sido previamente estratificados en base a los mismos; y esto no se cumple para todos los subgrupos.

Respecto a la validez interna, la calidad de los ensayos es moderada, viniendo determinado el riesgo de sesgo fundamentalmente por el diseño abierto de los mismos así como por la presencia de resultados aún incompletos.

En cuanto a la validez externa, los efectos observados en los estudios pueden reflejar los resultados esperados cuando esta intervención se aplique a la población de interés, y es por tanto aceptable.

**Tabla 12. Aplicabilidad de la evidencia.**

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
<b>Población</b>	Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico confirmado de melanoma irresecable estadio III ó IV, con o sin mutación BRAF y previamente tratados o no con ipilimumab. Se excluyeron pacientes que habían recibido tratamiento previo con terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1 y aquéllos con metástasis cerebrales activas.
<b>Intervención</b>	En los ensayos pivotaes, para pacientes previamente tratados con ipilimumab se evalúa la posología aprobada en ficha técnica (2 mg/kg cada tres semanas). Sin embargo, en pacientes <i>naïve</i> a ipilimumab no se evalúa dicha posología (se utilizan regímenes de 10 mg/kg cada dos y tres semanas). No obstante, en base a los resultados disponibles, se considera que los distintos regímenes tienen una eficacia similar, y por tanto, podríamos decir que la intervención es adecuada.
<b>Comparadores</b>	Se utilizó ipilimumab a la dosis aprobada en ficha técnica (3 mg/kg cada tres semanas) para pacientes <i>naïve</i> al mismo; y distintas opciones de quimioterapia para pacientes previamente tratados con el mismo. En ambos casos, se consideran comparadores adecuados.
<b>Resultados</b>	Los resultados medidos hasta el momento (alguno de los cuales son intermedios) y los tiempos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes.
<b>Entorno</b>	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

**Tabla 13. Perfil y gaps de evidencia.**

Perfil de evidencia del fármaco					
<b>Justificación para el uso del fármaco:</b> Pembrolizumab es un fármaco que se ha aprobado para el tratamiento en monoterapia del melanoma avanzado (irresecable o metastático) en adultos. Para esta indicación existen algunas alternativas terapéuticas y la ventaja que puede aportar pembrolizumab es una mejora del perfil de eficacia-seguridad.					
<b>Indicación del fármaco:</b> Tratamiento en monoterapia del melanoma avanzado (irresecable o metastático) en adultos.					
<b>Población</b> Pacientes con diagnóstico histológico confirmado de melanoma irresecable estadio III ó IV, previamente tratados o no con ipilimumab.	<b>Intervención</b> Pembrolizumab con distintas posologías. El régimen aprobado en ficha técnica es de 2 mg/kg cada tres semanas.		<b>Comparador/es</b> - Ipilimumab - Nivolumab - Regímenes de quimioterapia - Si mutación BRAF positiva también vemurafenib y dabrafenib		
<b>Diseños de los estudios:</b> Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECA pivotaes					
Variable	Variable	Variable	Variable	Variable	Variable Resultado- 6

Resultado - 1	Resultado- 2	Resultado - 3	Resultado - 4	Resultado- 5	
Supervivencia global (SG)	Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tasa de respuesta	Calidad de vida	Eventos adversos	Eventos adversos graves
<b>Gaps de evidencia</b>					
Resultados de la evaluación					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado- 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado- 6
2 ECA:  <i>KEYNOTE-006</i>  HR (IC 95%) PEM 10 mg/kg c/3 semanas vs. ipilimumab:  0,69 (0,52-0,90)  <i>KEYNOTE-002</i>  HR (IC 95%) PEM 2 mg/kg c/3 semanas vs. quimioterapia:  0,88 (0,64-1,22)  (Nivel de evidencia 1+)	2 ECA:  <i>KEYNOTE-006</i>  HR (IC 95%) PEM 10 mg/kg c/3 semanas vs. ipilimumab:  0,58 (0,47-0,72)  <i>KEYNOTE-002</i>  HR (IC 95%) PEM 2 mg/kg c/3 semanas vs. quimioterapia:  0,57 (0,45-0,73)  (Nivel de evidencia 1+)	2 ECA:  <i>KEYNOTE-006</i>  % PEM 10 mg/kg c/3 semanas vs. ipilimumab:  32,9 % vs. 11,9 % (p<0,001)  <i>KEYNOTE-002</i>  % PEM 2 mg/kg c/3 semanas vs. quimioterapia:  21 % vs. 4 % (p<0,0001)  (Nivel de evidencia 1+)	1 ECA:  <i>KEYNOTE-002</i>  Cambio en la puntuación EORTC QLQ-C13 P2 vs. quimioterapia (IC 95 %):  6,53 (1,53-11,53)  (Nivel de evidencia 1+)	2 ECA:  <i>KEYNOTE-006</i>  % PEM 10 mg/kg c/3 semanas vs. ipilimumab:  72,9 vs. 73  <i>KEYNOTE-002</i>  % PEM 2 mg/kg c/3 semanas vs. quimioterapia:  57 vs. 54  (Nivel de evidencia 1+)	2 ECA:  <i>KEYNOTE-006</i>  % PEM 10 mg/kg c/3 semanas vs. ipilimumab:  10,1 vs. 19,9  <i>KEYNOTE-002</i>  % PEM 2 mg/kg c/3 semanas vs. quimioterapia:  11 vs. 26  (Nivel de evidencia 1+)
HR: <i>hazard ratio</i> ; PEM: pembrolizumab.					

## 5. Puntos clave

En pacientes adultos con melanoma avanzado o metastásico *naïve* a ipilimumab, pembrolizumab 10 mg/kg cada tres semanas ha demostrado una mayor eficacia frente a ipilimumab (3 mg/kg cada tres semanas) para las variables principales SLP y SG (nivel de evidencia 1 +). Dicha posología no es la aprobada en ficha técnica (2 mg/kg cada tres semanas), no obstante, en base a los distintos análisis realizados podemos considerar que los resultados de la dosis de 10 mg/kg son extrapolables a la dosis de 2 mg/kg (nivel de evidencia 1 +).

Y, en pacientes previamente tratados con ipilimumab, pembrolizumab (2 mg/kg cada tres semanas) ha demostrado una mayor eficacia que distintos regímenes de quimioterapia (paclitaxel/carboplatino, paclitaxel, dacarbazina o temozolamida oral) para la variable principal SLP. Los datos de SG están aún inmaduros y condicionados por el cruce del grupo quimioterapia a pembrolizumab (nivel de evidencia 1 +).

Dichos resultados de eficacia, para ambas poblaciones, mantienen la tendencia para los distintos subgrupos según mutación BRAF y estadio PDL-1 (nivel de evidencia 1 +).

Respecto a la seguridad, el porcentaje de eventos adversos fue similar para pembrolizumab, ipilimumab o quimioterapia. Sin embargo, tanto ipilimumab como la quimioterapia presentaron un mayor porcentaje de eventos adversos graves que pembrolizumab. Éste fármaco se asocia fundamentalmente con reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario. Los eventos adversos más frecuentes para pembrolizumab fueron: diarrea, náuseas, prurito, erupción, artralgia y fatiga (nivel de evidencia 1 +).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)<sup>15</sup> (Anexo II).



## 6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Assessment Report. Keytruda® (pembrolizumab) [Internet]. Londres: EMA. 21/05/2015 [citado 02 sep 2015]. Keytruda EMEA/H/C/003820/0000. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/003820/WC500190992.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf)
2. Martínez Jáñez N. Melanoma [Internet]. Madrid: SEOM; 2015. [citado 11 feb 2014]. URL: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma>
3. Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. *Melanoma Res.* 2012;22(6):454-9.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [citado 2 sep 2015]. URL: <http://globocan.iarc.fr>
5. European Medicine Agency (EMA). Assessment Report. Opdivo® (nivolumab) [Internet]. Londres: EMA. 23/04/2015 [citado 02 sep 2015]. Opdivo EMEA/H/C/003985/0000. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/003985/WC500189767.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf)
6. Ujeyl M, Nachtnebel A, Garbe C. Horizonting Scanning Centre. Nivolumab (Opdivo®) as single-agent first-line therapy for unresectable or metastatic melanoma [Internet]. Viena: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; 2015 [citado 02 sep 2015]. URL: <http://www.akdae.de/Stellungnahmen/HSC/Nivolumab/HSO-50.pdf>
7. Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma [Internet]. Edmonton (Alberta): CancerControl Alberta; 2013. 13 p. (Clinical practice guideline; no. CU-012). [citado 7 jul 2015] URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47851&search=systemic+therapy+for+unresectable>
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma. Versión 3. 2015 [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2015 [citado 07 jul 2015]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)
9. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii86-91.
10. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [actualizado marzo 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
11. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2521-32.

12. 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 Aug;16(8):908-18.

13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for treating unresectable, metastatic melanoma after progression with ipilimumab [Internet]. Londres: NICE; dic 2014 [citado 08 jul 2015]. 33 p. NICE technology appraisal guidance 357 URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA357>

14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Melanoma (unresectable, metastatic, ipilimumab naive) - pembrolizumab [ID801] [Internet]. Londres: NICE; nov 2015 [citado 08 jul 2015]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag505>

15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburg: SIGN; 2014 [citado 15 mar 2015]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>

## 7. Anexos

### Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>10</sup>

Dominios	Referencia: Robert C et al. 2015 <sup>11</sup>	Referencia: Ribas A et al. 2015 <sup>12</sup>
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo poco claro	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo poco claro	Riesgo de sesgo poco claro
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo poco claro	Riesgo de sesgo poco claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo poco claro	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo poco claro	Riesgo de sesgo poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones <sup>10</sup> .		

## Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN<sup>15</sup>.

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.