



## Eficacia y seguridad del tratamiento con avelumab en pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico: experiencia de un programa global de acceso ampliado

### Resumen

Avelumab, un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 anti-ligando de muerte programada 1 humano, mostró una eficacia y seguridad favorables en pacientes con carcinoma metastásico de células de Merkel (mMCC) en el ensayo fase II JAVELIN Merkel 200, lo que llevó a su aprobación en varios países. El presente estudio describe la experiencia del mundo real con avelumab en pacientes con mMCC de un programa de acceso ampliado.

**Métodos:** Los pacientes elegibles padecían mMCC y enfermedad progresiva durante o después de la quimioterapia, o no eran elegibles para la quimioterapia o la participación en ensayos clínicos. Los participantes recibieron un suministro inicial de avelumab para 3 meses (administrado como 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas, hasta la progresión de la enfermedad o el desarrollo de una toxicidad inaceptable); se permitió el reabastecimiento después de una respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o beneficio clínico según la evaluación del médico.

**Resultados:** Entre el 15 de diciembre de 2015 y el 4 de marzo de

2019, 558 de 620 solicitudes de 38 países fueron aprobadas médicamente, y 494 pacientes recibieron avelumab. Entre 240 pacientes evaluables, la tasa de respuesta objetiva fue del 46,7% (respuesta completa en 22,9%, incluidos 3 de 16 pacientes potencialmente inmunodeprimidos) y la tasa de control de la enfermedad fue del 71,2%. La mediana de duración del tratamiento en los pacientes evaluables con respuesta fue de 7,9 meses (rango: 1,0 a 41,7) en general, y de 5,2 meses (rango: 3,0 a 13,9) en pacientes inmunodeprimidos. No se identificaron nuevos problemas de seguridad. El programa de acceso ampliado cerró para nuevas solicitudes el 31 de diciembre de 2018, según se requiriera después de la aprobación regulatoria; los pacientes beneficiarios continuaron recibiendo avelumab.

**Conclusiones:** El programa de acceso ampliado de avelumab para pacientes con mMCC demostró la eficacia y seguridad de este agente en un entorno del mundo real, consistente con los resultados del estudio JAVELIN Merkel 200, y proporcionó un tratamiento para pacientes con opciones limitadas.

### Introducción

El carcinoma de células de Merkel (MCC) es un cáncer de piel agresivo asociado con un alto riesgo de metástasis local y a distancia, y resultados de supervivencia precarios en pacientes con enfermedad metastásica (tasa de supervivencia a 5 años con metástasis a distancia de alrededor del 20%). El MCC es asociado con la integración clonal del poliomavirus de células de Merkel (MCPyV), la exposición a la radiación ultravioleta, la inmunosupresión y la edad avanzada. El MCC es considerado un tumor quimiosensible, pero las respuestas a la quimioterapia en pacientes con MCC metastásico (mMCC) rara vez son duraderas. Además, los regímenes de quimioterapia con base en platino que se utilizan habitualmente generan una toxicidad significativa, en particular en una población que comprende principalmente a pacientes de edad avanzada. Existen evidencias de que el deterioro del sistema inmunológico puede contribuir a la patogénesis del MCC, lo que proporciona una base fundamental

para las terapias que promueven las respuestas inmunitarias antitumorales. Avelumab inhibe la interacción entre PD-L1 y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), que puede inducir la revitalización de las células T y las funciones de las células efectoras contra las células tumorales, como se muestra en modelos preclínicos. Avelumab ha demostrado actividad antitumoral y un perfil de seguridad tolerable en pacientes con varios tumores, incluidos los pacientes que recibieron terapia de primera línea (1L) o de segunda línea o posterior (2L+) para el mMCC. Avelumab se evaluó inicialmente en el mMCC en la parte A del ensayo JAVELIN Merkel 200 (NCT02155647), que reclutó a 88 pacientes con mMCC y enfermedad progresiva (EP) mientras recibían, o después de recibir, quimioterapia. Después de  $\geq 2$  años de seguimiento en todos los pacientes, la tasa de respuesta objetiva (ORR) fue del 33%, incluida una respuesta completa (CR) en el 11,4%, y la duración de la respuesta fue  $\geq 2$  años en el 67% de

los respondedores, según las estimaciones de Kaplan-Meier. Se observaron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado  $\geq 3$  (TRAE) en el 11,4% de los pacientes, pero no se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento. La Parte B del JAVELIN Merkel 200 incluyó pacientes con mMCC que no habían recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica. En el análisis primario ( $n = 116$ ;  $\geq 15$  meses de seguimiento), la ORR fue del 39,7%, incluida la CR en el 16,4%; el 30,2% tuvo una respuesta duradera (con una duración de  $\geq 6$  meses) y la mediana de supervivencia global (OS) fue de 20,3 meses. Se observaron TRAE de grado  $\geq 3$  en el 18,1% de los pacientes, pero no se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento. Según los resultados del JAVELIN Merkel 200, avelumab se convirtió en el primer tratamiento aprobado para el mMCC en varios lugares, incluidos los EE. UU., la Unión Europea y Suiza, Japón, Australia, Israel, Brasil y Canadá.

Un programa de acceso ampliado (EAP; a veces llamado

“programa de uso compasivo”) proporciona un tratamiento de investigación a los pacientes que tienen una enfermedad grave o terminal fuera de un ensayo clínico, aunque las definiciones varían según el país. Después de que se dispuso de datos del ensayo clínico de registro de avelumab en el mMCC, se inició el EAP para proporcionar avelumab para uso compasivo a pacientes con mMCC que tenían opciones de tratamiento limitadas. El EAP fue un programa ad hoc que incorporó pautas de tratamiento, pero no se basó en protocolos. Se permitió la participación paciente por paciente; por lo tanto, el EAP no requería el registro de ensayos clínicos. Sin embargo, para permitir que los pacientes franceses participasen a través de la designación de Autorización de Uso Temporal, el EAP global de MCC se registró en ClinicalTrials.gov (NCT03089658). En consecuencia, los datos de seguridad y eficacia disponibles no se priorizaron y tuvieron un alcance limitado. Este trabajo describe la experiencia del mundo real con avelumab para pacientes con mMCC inscritos en el EAP global.

## Métodos

### Diseño del estudio y participantes

Los pacientes elegibles tenían un MCC medible según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos 1.1 y una enfermedad progresiva (PD) después de  $\geq 1$  línea previa de quimioterapia en el entorno metastásico; los pacientes también eran elegibles si no eran candidatos para la quimioterapia (evaluados caso por caso). Los pacientes tampoco fueron elegibles para participar en ningún ensayo en curso relacionado con MCC avanzado. La población incluyó a pacientes que tenían una puntuación de desempeño del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 a 3, que habían sido tratados por metástasis cerebrales (sin uso de esteroides), que no estaban progresando, o que estaban potencialmente inmunodeprimidos (evaluados caso por caso, de acuerdo con el historial médico proporcionado por el profesional tratante, incluidos pacientes con afecciones médicas que podrían inhibir el sistema inmunológico, pacientes que bajo tratamiento con medicamentos inmunosupresores y pacientes con infección por VIH). Los pacientes no se seleccionaron en función de la expresión de PD-L1 del tumor o el estado de MCPyV. La mayoría de los pacientes recibieron avelumab como tratamiento 2L+, pero una minoría recibió avelumab 1L después de la evaluación individual (incluidos aquellos que no podían tolerar la quimioterapia o que no eran elegibles para la quimioterapia por diversas razones, incluida la edad, la alteración renal y el riesgo de pancitopenia).

### Procedimientos

La mayoría de los pacientes presentaba, al inicio del estudio, Los pacientes recibieron avelumab 10 mg/kg en infusión intravenosa de 1 hora cada 2 semanas hasta confirmar la progresión de la enfermedad (DP), una toxicidad inaceptable o cualquier otro criterio de abstinencia. Se permitió la continuación de avelumab más allá de la DP radiológica, en ausencia de un deterioro clínico significativo y con base en el potencial beneficio según la evaluación del médico caso por caso, con criterios que incluían la ausencia de síntomas nuevos o el empeoramiento de los existentes, tolerancia a avelumab, ECOG PS estable, y sin demora en ninguna intervención inminente para prevenir complicaciones graves de la PD.

Se proporcionó un suministro de avelumab para 3 meses a los médicos tratantes, y se permitió el reabastecimiento para los pacientes que tenían CR, respuesta parcial (PR), enfermedad estable u otro beneficio clínico según la radiografía o la evaluación del médico tratante. Los datos fueron proporcionados por el médico tratante durante la solicitud de reabastecimiento de avelumab. La actividad antitumoral fue evaluada por el médico tratante según las pautas de tratamiento y de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.1, cuando fuera aplicable, para determinar la mejor respuesta general. Otras evaluaciones incluyeron la duración del tratamiento para pacientes con respuesta, seguridad y tolerabilidad. En mayo de 2017 se implementó un portal en línea para procesar solicitudes de EAP y recopilar respuestas.

## Resultados

Entre el 15 de diciembre de 2015 y el 4 de marzo de 2019 (fecha de corte de los datos), se recibieron 620 solicitudes de avelumab de 38 países. De estas solicitudes, 558 fueron aprobadas, 11 fueron retiradas y 51 fueron rechazadas médicamente por diversas razones, incluido un diagnóstico incorrecto, la falta de una terapia previa adecuada e información incompleta. Los países que proporcionaron la mayoría de las solicitudes fueron Italia ( $n = 109$ ), Francia ( $n = 96$ ) y Australia ( $n = 83$ ). La mediana de edad fue de 73 años (rango: 23-95) y el 66,8% de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes (90,9%) tenían un ECOG PS de 0 o 1. Entre los pacientes aprobados, 522 (93,6%) fueron aprobados para la terapia con avelumab 2L+, y 36 (6,5%) para la terapia 1L

(pacientes considerados no elegibles para quimioterapia por el médico tratante). La inscripción al EAP se cerró el 31 de diciembre de 2018, después de la aprobación regulatoria de avelumab en varios países.

De 494 pacientes a los que se les suministró avelumab, a partir del 6 de abril de 2016, los datos de respuesta no estaban disponibles en 254 pacientes por varias razones, que incluían pacientes cuya entrada era anterior a la implementación del portal EAP y que no tenían datos de resultados, independientemente de la respuesta o reabastecimiento, y pacientes que no tenían datos evaluables más allá del período de 90 días de suministro inicial de medicamentos (incluidos aquellos con PD rápida). Por tanto, se proporcionaron

resultados para 240 pacientes. Entre los pacientes que interrumpieron el tratamiento, las razones más frecuentes fueron la progresión radiográfica o clínica. De los 240 pacientes evaluables, 16 se clasificaron como potencialmente inmunodeprimidos según el historial médico disponible (los ejemplos incluyeron pacientes que tenían leucemia linfocítica crónica, eran VIH positivos, habían recibido un trasplante de órgano previo o estaban recibiendo dosis altas de esteroides), y 15 recibieron avelumab 1L (pacientes no elegibles para quimioterapia).

La duración del tratamiento con avelumab (o la duración en que se suministró el fármaco) se consideró como un marcador sustituto de la duración de la respuesta o el beneficio clínico, dado que el reabastecimiento dependía de estos criterios. En el punto de corte de los datos, la mediana de duración del tratamiento con avelumab fue de 7,9 meses (rango: 1,0-41,7) entre todos los pacientes evaluables (n = 240), 5,2 meses (rango: 3,0-13,9) en pacientes

inmunodeprimidos (n = 16), y 4,5 meses (rango: 3,0-19,8) en pacientes 1L (no elegibles para quimioterapia) (n = 15). En total, 55 pacientes tuvieron CR y 57 PR, lo que representa una ORR del 22,7%, utilizando el denominador de 494 pacientes en la población total. Considerando solo los 240 pacientes evaluables por respuesta, la TRO fue del 46,7%, incluida la CR en el 22,9% y la PR en el 23,8%. En los pacientes inmunodeprimidos, la TRO fue del 37,5% (n = 6), incluida la CR en el 18,8% (n = 3; estos pacientes tenían antecedentes de leucemia mieloide aguda, se habían sometido a esplenectomía o padecían síndrome de Sjögren).

En el subgrupo 1L, la TRO fue del 46,7% (n = 7). Las reacciones relacionadas con la infusión, la fiebre, la fatiga y la erupción fueron los TRAE más frecuentes. Es probable que los eventos de seguridad no se hayan informado correctamente, dado que los datos se comunicaron a discreción del médico tratante en el momento del reabastecimiento, y muchos pacientes no tenían datos evaluables más allá del suministro de 3 meses.

## Discusión

Los datos agrupados tienen el beneficio de aumentar la muestra de pacientes para obtener mayor precisión en la estimación de la eficacia de un tratamiento, inclusive en una población con antecedentes de diferentes tratamientos, especialmente para resultados de manifestaciones de la enfermedad que no afectan a todos los pacientes. Sumado a esto, estos resultados son particularmente robustos, ya que la imputación como no respondedor fue utilizada en el análisis de los desenlaces binarios; las respuestas ausentes fueron imputadas como no-respondedores, otorgando así respuestas estimativas conservadoras al tratamiento. Los resultados del análisis de datos agrupados no tienen la intención de reemplazar a ninguno de los resultados de los análisis preespecificados de los estudios individualizados.

La función física mejoró significativamente con ambas dosis de tofacitinib vs placebo al mes 3, así como el cambio en el número de articulaciones con dolor e inflamación.

También fueron observadas mejorías en la entesitis, dactilitis y score BASDAI con el tratamiento con tofacitinib vs placebo el tercer mes. La resolución de estas manifestaciones clínicas, las cuales están asociadas al aumento en la carga de la APs, es particularmente importante ya que las opciones de tratamiento para estas son limitadas.

En general, un número significativo de pacientes alcanzaron

respuestas de ACR20, ACR50, ACR70, PASI75 y HAQ-DI, y fue observada una mejoría de la entesitis, dactilitis y score BASDAI a través del tiempo, indicando que el tratamiento con tofacitinib otorga mejoras clínicas significativas en los resultados de APs.

La comparación con los resultados de los estudios individuales OPAL Broaden y OPAL Beyond fueron consistentes con este análisis de datos agrupados.

Los criterios de valoración PASI75, entesitis, dactilitis y BASDAI representaron los dominios de la APs que estuvieron presentes al inicio del estudio solamente en un subgrupo de la población del estudio y fueron, por lo tanto, de tamaño insuficiente para el análisis estadístico de los estudios individuales; sin embargo, el hecho de agrupar los datos aumentó la muestra y mejoró la precisión de las estimaciones del efecto y reveló una diferencia entre tofacitinib y placebo al mes 3.

En el análisis de datos agrupados, fueron observadas diferencias significativas en las tasas de respuesta de ACR70, PASI75 y cambios en el número de articulaciones con dolor/inflamación, LEI y DSS vs placebo al tercer mes con ambas dosis de tofacitinib. Los cambios en BASDAI en los pacientes evaluados con espondilitis al momento del screening y al inicio del estudio BASDAI > a 0 cm y ≥ a 4 cm fueron significativos solamente al mes 3 con tofacitinib 10 mg dos veces al día vs placebo en el análisis de datos agrupados y OPAL Broaden.

**Tabla. Respuestas evaluadas por los médicos en todos los pacientes evaluables que participaron en el MCC EAP de avelumab**

Parámetro de respuesta	Todos los pacientes (n = 240)	Pacientes inmunocomprometidos (n = 16)	1L (n = 15)	2L+ (n = 225)
ORR, %	46,7	37,5	46,7	46,7
DCR, %	71,2	68,8	66,7	71,6
<b>BOR confirmada, %</b>				
CR	22,9	18,8	13,3	23,6
PR	23,8	18,8	33,3	23,1
SD	24,4	31,3	20,0	24,9
PD	28,8	31,3	20,0	24,9
<b>Duración del tratamiento en pacientes con respuesta Mediana, meses</b>	7,9	5,2	4,5	7,9

REF: BOR: mejor respuesta global; DCR: tasa de control de la enfermedad; CR: respuesta completa; PR: respuesta parcial; PD: enfermedad progresiva; SD: enfermedad estable

## Discusión

El EAP global de MCC para avelumab respondió a una necesidad médica urgente no satisfecha de los pacientes con mMCC, un cáncer poco común con opciones de tratamiento limitadas; se trató -probablemente- del EAP más grande realizado para esta población de pacientes. Antes de 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU., la Comisión Europea o cualquier otra autoridad reguladora no había aprobado ningún tratamiento para mMCC. En la amplia población del EAP, avelumab proporcionó un beneficio clínico, tanto en pacientes inmunocompetentes como en pacientes inmunodeprimidos (según el historial médico disponible). La ORR informada por el médico tratante fue del 46,7% entre todos los pacientes evaluables, incluidos tres pacientes inmunodeprimidos que alcanzaron CR, y tres que alcanzaron PR, y la ORR fue constante en los subgrupos 1L y 2L+. Se observaron respuestas duraderas tanto en pacientes inmunocompetentes como en pacientes inmunodeprimidos. Es importante destacar que no se identificaron nuevas señales de seguridad en la población de EAP. Tanto en el estudio EAP como en el estudio JAVELIN Merkel 200, las reacciones relacionadas con la infusión, la fatiga y el sarpullido se encontraban entre los TRAE más frecuentes. Las reacciones relacionadas con la infusión se manejaron según las pautas establecidas para avelumab.

Los datos resumidos en este trabajo presentan algunas limitaciones; los datos de seguridad y eficacia para el EAP se informaron a discreción del médico tratante y, pueden -por lo tanto- no haber sido informados en este programa. Además, el hecho de que el reabastecimiento de avelumab solo se proporcionó a los pacientes después de una evaluación del beneficio clínico por parte del médico tratante, puede haber afectado la notificación. Además, los pacientes con PD o AEs que

requirieron la interrupción del tratamiento dentro de los primeros 90 días no recibieron un reabastecimiento de avelumab y, posteriormente, no se les llevó a cabo una evaluación de la respuesta de seguimiento. Los médicos proporcionaron información limitada sobre el historial médico de cada paciente, y la clasificación de los pacientes como inmunodeprimidos se realizó sin evaluaciones específicas o conocimiento de los medicamentos en curso. Sin embargo, estos hallazgos destacan que, en un entorno real, avelumab mostró eficacia y seguridad consistentes con los resultados del ensayo JAVELIN Merkel 200, a pesar de incluir pacientes que no habrían sido elegibles para el ensayo (por ejemplo, aquellos con ECOG PS de 2 o 3, metástasis cerebrales tratadas o afecciones inmunosupresoras, incluida la infección por VIH). Aunque los resultados presentados están limitados por la naturaleza de los informes de datos dentro del MCC EAP, aquellos brindan información valiosa sobre las respuestas a los anticuerpos anti-PD-1 / PD-L1 en pacientes vulnerables o inmunodeprimidos con esta enfermedad.

Los EAP permiten a los pacientes con opciones de tratamiento limitadas acceder a terapias que de otro modo no recibirían. Este MCC EAP sería el más grande y único EAP para un inhibidor de puntos de control inmunológico en esta rara enfermedad. Además de evaluar el perfil de eficacia y seguridad de avelumab en un entorno del mundo real, este EAP ha revelado la necesidad de opciones de tratamiento adicionales para este cáncer agresivo y poco común.

En conclusión, avelumab proporcionó beneficios en una población real de pacientes con mMCC que tenían varios factores que excluían la participación en ensayos clínicos. Los datos de eficacia y seguridad coincidieron con los datos fundamentales del ensayo.

### Referencia:

Kaufman HL, Russell JS, Hamid O y col. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018;6:7.

D'Angelo S, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: primary analysis after  $\geq 15$  months of follow-up from JAVELIN Merkel 200, a registrational phase 2 trial. *J Immunother Cancer* 2019;7:282.

Ref.: Walker JW, Lebbé C, Grignani G y col. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020;8:e000313. doi:10.1136/jitc-2019-000313