

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®), FÁRMACO CONTRA EL MELANOMA



El [4 de septiembre \(2014\) la Food and Drug Administration](#) (F.D.A.) norteamericana autorizó el primero de una nueva clase de fármacos anticancerosos.

[Pembrolizumab](#), comercializado por [Merck](#) (Merck Sharp & Dohme, para distinguirlo del laboratorio alemán Merck) como [keytruda®](#) (MK-3475, en su designación preclínica), ha sido aprobado para pacientes con [melanoma](#) avanzado refractarios a otros tratamientos.

La investigación del cáncer ha trabajado de modo vertiginoso durante las dos décadas pasadas tratando de descifrar cómo se las ingenian las células cancerosas para lograr eludir el sistema inmunitario del organismo.

Generalmente, el tumor consigue frenar la actividad del sistema inmunitario, una estrategia que le permite progresar de manera masiva y disruptiva. *Pembrolizumab* (*Keytruda*®) es el primer fármaco de una nueva clase de fármacos que inhibe la proteína PD-1, acrónimo de *Programmed Death Receptor-1*.

Si *Pembrolizumab* cumple las expectativas, supondrá una novedosa estrategia contra carcinomas malignos sin necesidad de recurrir a quimioterapia citotóxica.

Esta aproximación terapéutica puede ser útil en muchos tipos de cáncer aunque, hasta ahora, los mejores resultados en estudios clínicos se han conseguido en melanoma, cáncer pulmonar y cáncer renal.

Los tratamientos con *Pembrolizumab* serán costosos, aproximadamente \$12,500 al mes (\$150,000 al año).

Los responsables de *Merck* han declarado que el precio de *Keytruda*® se hallaba en línea con el otros medicamentos antineoplásicos. Muchos oncólogos han expresado sus quejas por la escalada de precios de los nuevos fármacos contra el cáncer. Algunos hospitales oncológicos de Estados Unidos están limitando la adquisición de estos nuevos medicamentos debido a su elevado precio, incluso para los pacientes con mayor cobertura sanitaria.

En Estados Unidos, *Merck* se ha adelantado a Bristol-Myers-Squibb, Roche y AstraZeneca, que también tienen potenciales productos *bloqueantes del receptor PD-1*.

Nivolumab, el fármaco de *Bristol Myers Squibb*, desarrollado conjuntamente con Ono Pharmaceutical, fue autorizado hace dos meses en Japón, para el tratamiento del melanoma avanzado, registrado con el nombre de *Opdivo*®.

Según analistas financieros de Wall Street, esta nueva clase de inmunoterapia del cáncer podría alcanzar colectivamente facturaciones de decenas de billones de dólares.

Keytruda® ha sido aprobado por la F.D.A. de modo acelerado, sin completar los tres escalados de ensayos clínicos necesarios para demostrar que prolonga la supervivencia.

Keytruda® (*Pembrolizumab*) fue aprobado sobre la base de un ensayo clínico fase 1 más largo de lo normal, que involucró a 173 pacientes. No se incluyó grupo control. Se logró el colapso de los tumores al cabo de 24 meses de tratamiento, manteniendo el efecto durante intervalos de tiempo de 1,4 a 8,5 meses, e incluso más allá.

Con independencia de su aprobación por la F.D.A., *Merck* tendrá que llevar a cabo dos estudios controlados para verificar que *Pembrolizumab* puede prolongar la vida de los pacientes y retrasar la progresión de la enfermedad.

Pembrolizumab, un [anticuerpo monoclonal](#) [el sufijo **-mab**, de *monoclonal antibody*, así lo indica], es el sexto nuevo medicamento contra el melanoma autorizado desde el año 2011, modificando el pronóstico de un tipo de cáncer que hasta hace poco tiempo se consideraba incurable.

Los cinco fármacos previos aprobados para el tratamiento del melanoma desde el año 2011 han sido: [Ipilimumab](#) (2011), [Peginterferón- \$\alpha\$ -2b](#) (2011), [Vemurafenib](#) [pacientes con melanoma con la mutación BRAF^{V600}] (2011), [Dabrafenib](#) (2013) y [Trametinib](#) (2013).

Ipilimumab, de *Bristol Myers Squibb*, fue la primera inmunoterapia contra el melanoma. Su mecanismo de acción consiste también en “liberar el freno” del sistema inmunitario, efecto que consigue mediante el bloqueo de una proteína distinta, denominada CTLA-4 ([Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4](#)).

Pembrolizumab se administra por infusión IV intermitente cada 3 semanas. Se ha autorizado para pacientes refractarios a un tratamiento anterior con *Ipilimumab* (*Yervoy*®) y que tampoco responden al tratamiento con fármacos inhibidores del gen *BRAF* (una proteína quinasa con los aminoácidos *serina* y *treonina* en su centro activo).

La supervivencia promedio de los pacientes que no responden a los tratamientos con *Ipilimumab* y/o *Dabrafenib* (inhibidor de las quinasas *BRAF*), suele ser de pocos meses.

Los *inhibidores del receptor PD-1* activan la respuesta inmunitaria de manera más específica que *Ipilimumab*, con lo que sus efectos adversos son menores. No obstante, *Pembrolizumab* tiene una yatrogenia significativa. La seguridad de *Keytruda*® se estableció en un estudio con 411 pacientes con melanoma avanzado. Los efectos adversos notificados fueron los siguientes: fatiga, tos, náusea, prurito, dermatitis, anorexia, estreñimiento, artralgia y diarrea. Con muy baja incidencia también se notificaron reacciones derivadas de la interferencia de *Pembrolizumab* con el sistema inmunitario, afectando al pulmón, colon, glándulas endocrinas e hígado.

Melanoma, un tipo infrecuente pero muy agresivo de cáncer cutáneo, ha demostrado en el pasado ser relativamente susceptible al sistema inmune, siendo así que los primeros fármacos desarrollados como inmunoterapia han sido aprobados para esta enfermedad.

La principal causa del melanoma es una exposición excesiva a la radiación ultravioleta.

Los [fármacos bloqueantes del receptor PD-1](#) también se han mostrado efectivos frente a cánceres pulmonares, gástricos, hepáticos, vesicales y renales.

Según [Roger M. Perlmutter](#), responsable de Investigación y Desarrollo de *Merck*, el laboratorio ha ensayado *Keytruda*® en más de 6.000 pacientes con 30 tipos de tumores diferentes.

Pembrolizumab puede asociarse con otros medicamentos para superar sus propios beneficios terapéuticos.

Zaragoza, 17 de septiembre de 2014

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza