

EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTE-EFECTIVIDAD DEL IPILIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA AVANZADO

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud a petición de la Subdirección Médica del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

Fecha de informe: 27 de diciembre de 2012

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Autores: M^a del Mar Trujillo Martín, Leticia Rodríguez Rodríguez

Documentalista: Leticia Cuéllar Pompa

Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Equipo de investigación del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud

Resumen:

Tecnología evaluada: Ipilimumab (Yervoy®)

Indicación: Melanoma avanzado (irresecable o metastático) previamente tratado en adultos

Eficacia clínica: Las pruebas científicas actualmente disponibles indican un efecto clínicamente relevante del ipilimumab en el tratamiento de segunda línea del melanoma metastático estadio III o IV en pacientes con buen estado funcional. Específicamente, aumenta de forma significativa la supervivencia global una mediana de 3,68 meses en comparación con la vacuna gp100. En un pequeño número de pacientes (aproximadamente un 20 %) se obtiene una supervivencia global a largo plazo. Aunque parece que el efecto puede ser similar en el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales, la evidencia es aun insuficiente.

Seguridad clínica: Los efectos adversos del ipilimumab son numerosos (cercaos al 80 %, con un 60 % de efectos relacionados con el sistema inmunitario tal y como cabría esperar en base a su mecanismo de acción), con un 10-15 % de grado 3 o 4. La mayoría de las reacciones adversas, incluidas las graves, se resuelven después de iniciarse un tratamiento médico adecuado.

Coste-efectividad: La ratio coste-efectividad incremental del ipilimumab en España se estima en 51.126 € por AVAC utilizando el precio notificado, lo que lo convierte en ineficiente de acuerdo con los valores umbrales habitualmente manejados y que tienen el límite en torno a los 30.000-40.000€ por AVAC. Sin embargo, utilizando el precio financiado ofrecido por el fabricante y aprobado por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos estaría por debajo de ese umbral.

Recomendación: Teniendo en cuenta el contexto actual de escasos recursos, las limitaciones del conocimiento científico disponible sobre efectividad, así como, el previsible impacto presupuestario esperado, se recomienda el uso del ipilimumab en aquellos pacientes adultos con melanoma no ocular avanzado (irresecable o metastático) estadio III o IV, sin metástasis cerebrales activas, que estén en buen estado funcional y que hayan sido previamente tratados con uno o más de los siguientes fármacos: IL-2, dacarbazina, temozolamida, fotemustina y carboplatino, únicamente si el laboratorio proporciona el fármaco al precio financiado acordado con el Ministerio de Sanidad.

Abreviaturas

AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ALT:	Alanina aminotransferasa
AST:	Aspartato aminotransferasa
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad
RCEI:	Ratio coste-efectividad incremental
CTCAE:	Criterios de terminología común para los eventos adversos (del inglés: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CVRS:	Calidad de vida relacionada con la salud
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
ECnoA:	Ensayo clínico no aleatorizados
EMA:	Agencia Europea del Medicamento
ETS:	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA:	Food and Drug Administration
HLA:	Antígeno leucocitario humano
HR:	Cociente de riesgo (del inglés: <i>Hazard ratio</i>)
IC:	Intervalo de confianza
NNT:	Número de pacientes que es necesario tratar
OMS:	Organización Mundial de la Salud
SG:	Supervivencia global
SNC:	Sistema nervioso central
SNS:	Sistema Nacional de Salud

INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno es un problema de salud importante. Su incidencia ha aumentado de forma alarmante desde los años setenta del siglo pasado (en torno al 300 %) y, actualmente, es una de las formas más comunes de cáncer [1,2]. En España, la incidencia de melanoma se sitúa en 5,5 por cada 100.000 mujeres/año y 5,3 por cada 100.000 varones/año [3], y es una de las neoplasias que ha experimentado un mayor incremento junto con el cáncer de hígado y de tiroides. Se estima que en 2015, más de 220.000 personas serán diagnosticadas de cáncer en España, y de ellas casi 4.300 lo serán de melanoma [4].

El melanoma se presenta en adultos de todos los grupos de edad con una incidencia máxima entre los 40 y 60 años. En España, un tercio de los casos se diagnostican antes de los 50 años de edad, siendo el sexto tumor más frecuente en este rango de edad y el más frecuente en el grupo de edad entre los 25 y 29 años.

Si no se detecta a tiempo, tiene muy mal pronóstico. Presenta una alta propensión a la diseminación linfática y hematógena a sitios regionales y distantes y es poco sensible a la mayoría de las terapias sistémicas. El pronóstico del melanoma metastático o irresecable es infausto. La aparición de metástasis hace que la tasa de supervivencia a 5 años sea casi nula, inferior al 15 %, con una mediana de supervivencia menor de 1 año [5].

El tratamiento de primera línea incluye actualmente monoterapia con dacarbazina, temozolamida, fotemustina, carboplatino o interleukina 2 (IL2). De todos ellos, la dacarbazina es considerada como el tratamiento de referencia [6]. Este fármaco fue aprobado para el tratamiento de melanoma avanzado en los años 70 en base a tasas de respuesta en torno al 20% obtenidas en estudios fase II no aleatorizados, porcentaje que no se confirmó en estudios fase III posteriores que tomaron como brazo control la dacarbazina. Las tasas de respuesta en la mayoría de estudios recientes son inferiores al 10%, con una mediana de supervivencia de 6-9 meses.

Se estima que un 25 % de los melanomas metastáticos o irresecables podrán recibir un tratamiento de segunda línea.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano obtenido por tecnología recombinante que bloquea al antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), una molécula expresada en las células T que juegan un papel crítico en la regulación de respuestas inmunológicas naturales. El ipilimumab potencia la activación y proliferación de los linfocitos T, así como la infiltración de los linfocitos en los tumores, lo que lleva a la muerte de las células tumorales. El mecanismo de acción de ipilimumab es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T [7].

El ipilimumab ha sido autorizado por la FDA para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastático) en adultos independientemente de que el paciente haya recibido tratamiento previo, mientras que, en Europa, la EMA establece su indicación para pacientes de similares características pero que hayan

recibido tratamiento anteriormente [8,9]. Actualmente, es el único tratamiento de segunda línea aprobado para el melanoma metastático o irreseccable.

Nombre comercial: Yervoy®

Principio activo: Ipilimumab

Laboratorio: Bristol-Myers Squibb, S.A.

Grupo terapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales. Cód. ATC: L01XC11

Indicación terapéutica: Melanoma avanzado (irreseccable o metastático) en adultos que han recibido tratamiento anterior

Presentación: concentrado para solución para perfusión en viales de 10 y 40 ml con una concentración de 5mg/ml

Vía de administración: Inyección intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Fecha de autorización en España: 19 de julio de 2011

Posología, forma de preparación y administración

El ipilimumab, también conocido como MDX-010 o BMS-734016, se administra mediante perfusión en vena durante 90 minutos. La dosis recomendada para cada perfusión es de 3 mg por kilogramo de peso corporal. El paciente recibe cuatro dosis en total, con tres semanas de intervalo entre cada una. Los pacientes deben recibir este régimen de inducción entero de 4 dosis según lo toleren, independientemente de la aparición de nuevas lesiones o el crecimiento de lesiones existentes. Las evaluaciones de la respuesta tumoral se deben realizar sólo una vez terminado el tratamiento de inducción.

El tratamiento con ipilimumab debe ser iniciado y supervisado por un médico especializado en el tratamiento del cáncer.

Se deben realizar pruebas de función hepática y análisis de función hormonal periódicamente durante el tratamiento. Además, durante el tratamiento con ipilimumab se debe evaluar cualquier signo o síntoma que pueda corresponder a acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmunitario, como diarrea y colitis.

El tratamiento de los efectos adversos inmuno-relacionados producidos por el ipilimumab puede requerir la omisión de una dosis o la suspensión total del tratamiento, pero no se recomienda la disminución de las mismas.

OBJETIVO DEL INFORME

1. Evaluar críticamente y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la efectividad, seguridad y coste efectividad del ipilimumab para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastático) en adultos que han recibido tratamiento anterior.
2. Valorar la efectividad y seguridad en el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales.
3. Estimar el impacto económico del uso del ipilimumab para el tratamiento del melanoma metastático y los costes derivados de su utilización.

METODOLOGÍA

Para intentar dar respuesta al objetivo del presente informe, se realizó una revisión sistemática rápida de artículos científicos publicados y de otra documentación relevante.

Inicialmente, se realizó una búsqueda preliminar para localizar posibles informes de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) emitidos por otras agencias y/o revisiones sistemáticas previas para lo que se consultó el meta-buscador Trip Database y las siguientes bases de datos: DARE y HTA del Centre for Reviews and Dissemination (CRD), *Cochrane Library*, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA).

Posteriormente, con la finalidad de identificar estudios relevantes publicados para la evaluación de la efectividad y seguridad clínica del ipilimumab, consultamos las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, PREMEDLINE, EMBASE y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), a través de OvidSP, y Trip Database a través de EbscoHost. Las búsquedas se realizaron el 7-9 de noviembre de 2012. Se utilizó una estrategia de búsqueda compuesta por descriptores (vocabulario controlado) y términos en texto libre referidos a la patología (*melanoma, skin cancer, skin neoplasms, neoplasm metastasis, cutaneous cancer, advanced melanoma, metastático melanoma, unresectable melanoma*), combinados con otros referidos al medicamento (*ipilimumab, yervoy, MDX-010, MDX-CTLA-4, antineoplastic agents, antibodies monoclonal, immunotherapy*). También se revisó de manera manual la bibliografía de los estudios seleccionados para evaluar la existencia de otras referencias de interés no localizadas previamente.

Se seleccionaron aquellos trabajos originales que cumplieron los siguientes criterios:

- *Diseño de estudios:*

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA), Ensayos clínicos no aleatorizados (ECnoA), estudios observacionales comparativos.

- *Participantes:*

Pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastático).

- *Intervención:*

Tratamiento con ipilimumab.

- *Comparación:*

Placebo, tratamiento farmacológico estándar o alternativo, distintas dosis de ipilimumab.

- *Medidas de resultado:*

Al menos una medida objetiva de efectividad clínica (por ejemplo, muerte, supervivencia global, supervivencia sin progresión, tasas de respuesta) o de CVRS mediante un instrumento validado.

- *Idioma:*

Inglés o español.

El proceso de selección de estudios fue llevado a cabo en dos etapas por dos revisores que trabajaron independientemente y en paralelo. La primera etapa consistió en la selección por título y resumen y la segunda en la selección definitiva de estudios tras la evaluación a texto completo, teniendo en cuenta los mencionados criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio. Cuando hubo desacuerdo entre los revisores, se resolvió por consenso tras discusión.

Para la búsqueda de posibles evaluaciones económicas, consultamos la base de datos NHS EED del CRD siguiendo la misma estrategia anterior. Seleccionamos evaluaciones económicas completas en las que se compara el tratamiento del melanoma avanzado en adultos con ipilimumab con cualquier otro tratamiento o placebo.

También, establecimos contacto con la compañía farmacéutica Bristol-Myers Squibb, responsable de la comercialización de ipilimumab (nombre comercial Yervoy®) en España para conocer los costes del tratamiento y la existencia de posibles análisis coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario realizados en España.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda de bibliografía

Informes de ETS y Revisiones sistemáticas

En la búsqueda preliminar, se localizaron 7 informes previos internacionales de evaluación de tecnología correspondiente al ipilimumab [10-16], el más reciente de los cuales es el desarrollado por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), que publicó su versión definitiva el 12 de diciembre de 2012 [10]. Asimismo, fue identificado un informe realizado en España por grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) [17] y publicado en noviembre de 2012. Además, de manera confidencial, recibimos el borrador de otro informe (Informe de utilidad terapéutica de ipilimumab (yervoy). UT/V1/26092012) realizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), cuya versión definitiva se espera que sea publicada a principios de 2013.

Cuatro de estos informes evalúan el uso del ipilimumab únicamente para la indicación clínica aprobada, que es la que se revisa en el presente informe, esto es, melanoma avanzado previamente tratado (tratamiento de segunda línea) [10-13], dos informes contemplan el tratamiento del melanoma metastático tanto tratado como no tratado previamente [14,17], mientras que los 2 informes restantes contemplan la indicación en pacientes con melanoma metastático no tratado, o sea, tratamiento únicamente de primera línea [15,16].

El NICE, en su informe final [10], reconoce el valor innovador de ipilimumab y el cumplimiento de los criterios establecidos para ser considerado un tratamiento “End of Life Treatment” para los que se establecen valores umbrales aceptables de eficiencia menos estrictos que para el resto de fármacos. No obstante, recomiendan el ipilimumab como una opción para el tratamiento del melanoma avanzado (no reseccable o metastático) en personas que han recibido tratamiento previo únicamente si el laboratorio proporciona el fármaco con el descuento acordado con el departamento de salud en el esquema de acceso al paciente (política farmacéutica innovadora de acceso y financiación de nuevos medicamentos desarrollado por el Reino Unido).

La agencia de evaluación escocesa, que completó su informe sobre el ipilimumab en abril de 2012 [11], no recomienda el uso del ipilimumab en el SNS de Escocia a pesar de haber demostrado un beneficio de supervivencia claro en comparación con el péptido gp100 en pacientes con melanoma avanzado previamente tratados, aludiendo a que la justificación remitida por la compañía sobre el coste del tratamiento en relación a sus beneficios en salud no es suficiente y a que el modelo económico presentado no fue suficientemente robusto como para ser aceptado.

En España, el grupo GÉNESIS publica una evaluación conjunta de la eficacia y seguridad del ipilimumab y del vemurafenib en el melanoma avanzado y realizan una evaluación económica con un análisis del impacto económico global a nivel estatal. Aunque se reconoce el papel que el ipilimumab puede desempeñar en el tratamiento del melanoma metastático, debido a la desfavorable relación coste-efectividad que obtienen, sugiere aplicar el tratamiento únicamente a subgrupos de pacientes en los que el beneficio clínico sea máximo (aunque en la actualidad se desconocen estos subgrupos), la implementación de programas de riesgo compartido o, simplemente, que se disminuya por parte del fabricante el coste de adquisición del medicamento.

El informe de utilidad terapéutica de ipilimumab realizado por un grupo de expertos a instancias de la AEMPS (UT/V1/26092012) recoge un protocolo farmacoclínico sobre el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastático) en adultos que han recibido tratamiento anterior. La financiación del medicamento en el Sistema Nacional de Salud (SNS) ha sido condicionada a la aprobación del citado protocolo por la Comisión de Farmacia del SNS. En la actualidad, este informe se encuentra en la fase de alegaciones y se está a la espera de la publicación de la versión definitiva.

Se localizó también una revisión sistemática, publicada recientemente, que compara el ipilimumab con terapias alternativas en el tratamiento de pacientes con melanoma no irreseccable en estadio III o IV tratados previamente realizando un meta-análisis de la supervivencia global [18]. El ipilimumab, a una dosis de 3 mg/kg, se asoció con una mayor supervivencia global (18,8 meses; 95% intervalo de credibilidad [CRI], 15,5-23,0 meses) que la quimioterapia con agente único (12,3 meses, IC 95 %: 6,3-28,0 meses), quimioterapia combinada (12,2 meses; IC 95 %: 7,1-23,3 meses), bioquimioterapia (11,9 meses; IC 95 %: 7,0-22,0 meses), inmunoterapia con agente único

(11,1 meses; IC 95 %: 8,5-16,2 meses) e inmunoterapia combinada (14,1 meses; IC 95 %: 9,0-23,8 meses).

Estudios primarios

A parte de los estudios ya considerados en los informes de ETS y en la revisión sistemática localizados, nuestra búsqueda en las bases de datos electrónicas nos permitió recuperar un nuevo estudio que investiga la efectividad y seguridad del ipilimumab en pacientes con melanoma y metástasis cerebral y que, por tanto, nos ayuda a abordar el segundo objetivo de nuestro informe [19].

Eficacia clínica

La eficacia clínica del ipilimumab está basada fundamentalmente en seis ensayos fase II comparativos y en dos ensayos fase III, informados en 15 publicaciones [19-33], cuyas principales características se muestran en el tabla 1.

Los estudios fase II del ipilimumab en el tratamiento del melanoma metastático mostraron tasas de respuesta global del orden de 4,1-15,7 % con medianas de supervivencia global entre 8,5 y 17,7 meses.

En el estudio de Wolchok *et al.* se obtuvo una respuesta al ipilimumab dosis-dependiente, con la tasa de respuesta global de acuerdo a los criterios de la OMS más alta en el grupo que recibió 10 mg/kg (11,1 %) y un perfil de efectos secundarios todavía aceptable [23]. En este estudio, los pacientes recibieron el fármaco cada tres semanas un total de cuatro veces (ciclo de inducción) y, a continuación, cada tres meses (terapia de mantenimiento).

Weber *et al.* llevó a cabo un ECA publicado en 2009 [24] para determinar si la profilaxis con budesonida, un esteroide oral para el tratamiento de los efectos secundarios del ipilimumab, reducía la tasa de diarrea grave en los pacientes con melanoma avanzado tratados con ipilimumab. Los resultados de este ensayo proporcionan evidencia adicional de que el ipilimumab es clínicamente activo en pacientes con melanoma metastático, obteniendo una tasa de mejor respuesta global de 12,1 % en el grupo ipilimumab+budesonida y de 15,8 % en el grupo ipilimumab+placebo, con una mediana de supervivencia global de 17,7 y 19,3 meses, respectivamente. Sin embargo, la budesonida no tuvo efecto en la tasa de diarrea grave, que ocurrió en un 32,7 y un 35,0 % de los pacientes en cada grupo, respectivamente.

En otro estudio pequeño fase II más reciente, el tratamiento combinado de ipilimumab más dacarbacina frente al tratamiento solo de ipilimumab se asoció con respuestas prolongadas y se obtuvo una mediana de supervivencia global de 14,3 meses (IC 95 %: 10,2-18,8) y 11,4 meses (IC 95 %: 6,1-15,6), respectivamente. Tres años después de comenzar el tratamiento, la proporción de pacientes sobrevivientes era de un 20 y un 9 %, respectivamente [22].

Tabla 1. Estudios comparativos más importantes del ipilimumab en melanoma

Estudio, localización	Diseño	Desarrollo clínico	Población	N	Brazos
Margolin 2012 ^{19,27} EE.UU.	Estudio abierto	II	Cohorte 1: Metástasis cerebral neurológicamente asintomática Cohorte 2: Metástasis sintomáticas controladas con corticosteroides	51	ipilimumab 10 mg/kg
				21	
Robert 2011 ²¹ (CA184-024) EE.UU., Europa	ECA, doble ciego, multicéntrico	III	Melanoma irresecable grado III o IV previamente no tratado	502	1) dacarbazina+ipilimumab 2) dacarbazina+placebo
Hersh 2011 ²² (MDX010-08), EE.UU.	ECA, abierto, multicéntrico	II	Melanoma metastásico irresecable previamente no tratado	72	1) ipilimumab+dacarbazina 2) dacarbazina
Hodi 2010 ^{20,28,29,30} (MDX010-20), EE.UU., Europa, Sudamérica y África	ECA, doble ciego, multicéntrico	III (pivotal)	Melanoma rresecable grado III o IV previamente tratado	676	1) ipilimumab+gp100 2) ipilimumab+placebo 3) gp100+placebo
Wolchok 2010 ^{23,31} (CA184-022), EE.UU.	ECA, doble ciego, búsqueda de dosis	II	Melanoma estadio III/IV previamente tratado	217	1) ipilimumab 0,3 mg/kg 2) ipilimumab 3,0 mg/kg 3) ipilimumab 10 mg/kg
Weber 2009 ^{24,32,33} (CA184-007), EE.UU., Europa y Sudamérica	ECA, doble ciego, multicéntrico	II	Melanoma irresecable estadio III o IV previamente tratado o no tratado	115	1) ipilimumab+budesonida 2) ipilimumab+placebo
Weber 2008 ²⁵ , EE.UU.	ECnoA, abierto	I/II	Melanoma metastásico irresecable estadios III-IV	88	1) ipilimumab hasta 20mg/kg dosis única 2) ipilimumab hasta 5mg/kg dosis múltiple 3) ipilimumab hasta 10mg/kg dosis múltiple
Downey 2007 ²⁷ , EE.UU.	Estudio abierto	NI	Melanoma metastásico estadio IV previamente tratado	54	ipilimumab + vacunas peptídicas
				85	ipilimumab (dosis escalonada intrapaciente) y aleatorizados a péptidos según estatus HLA-A*0201

ECA: ensayo clínico aleatorizados; ECnoA: ensayo clínico no aleatorizados; NI: no informado

En el estudio pivotal, Hodi *et al.* 2010 [20], un ECA doble ciego fase III de buena calidad y con bajo riesgo de sesgo, los resultados fueron consistentes con los obtenidos por los estudios previos fase II. Al final del presente informe se muestra una tabla con las características principales de este estudio. Los pacientes (n= 676) fueron asignados al azar en una proporción 3:1:1 a solo ipilimumab (3 mg/kg en las semanas 1, 4, 7, 10 con o sin reinducción); a ipilimumab más la vacuna peptídica para el melanoma gp100; o a la vacuna gp100 sola. El fundamento para usar esta vacuna es la posible potenciación del efecto del ipilimumab pues, previamente, se habían obtenido pruebas de que aumentaba la eficacia de altas dosis de interleucina 2, que comúnmente se emplea para estimular la proliferación de linfocitos T en pacientes con melanoma metastático [34].

Se incluyeron pacientes que habían recibido tratamiento sistémico previo para la metástasis y que tuvieran el haplotipo HLA-A2*0201, ya que era un requisito para la administración de la vacuna peptídica. Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes con más de un 1 en la escala de calidad de vida específica para pacientes oncológicos ECOG, con presencia de melanoma ocular primario o metástasis cerebrales activas sin tratar. La variable principal fue la comparación de la supervivencia global entre el grupo de ipilimumab más gp100 y el grupo de la vacuna peptídica sola. Como variables secundarias se incluyeron la supervivencia sin progresión de la enfermedad, la tasa de mejor respuesta global y la duración de la respuesta. El análisis de eficacia se realizó por intención a tratar incluyendo a todos los pacientes aleatorizados (n=676) y para la evaluación de la seguridad se incluyó a todos los pacientes aleatorizados que hubieran recibido cualquier cantidad de tratamiento (n=643).

Los resultados demostraron un beneficio significativo de supervivencia global para los brazos que recibieron ipilimumab. La mediana de supervivencia global fue de 10,0 meses para el brazo ipilimumab mas vacuna gp100 (IC 95 %: 8,5-11,5, $P<0,001$) y de 10,1 meses (IC 95 %: 8,0-13,8, $P=0,003$) para el brazo ipilimumab solo frente a 6,4 meses (IC 95 %: 5,5-8,7) en el grupo comparador vacuna gp100 sola. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos con ipilimumab ($P=0,76$). Las tasas de supervivencia en el grupo ipilimumab+gp100, ipilimumab solo y vacuna gp100 sola fueron, respectivamente, 43,6 %, 45,6 % y 25,3 % al año de seguimiento, 30,0 %, 33,2 % y 16,3 % a los 18 meses y 21,6 %, 23,5 % y 13,7 % a los 24 meses. No se observó ningún efecto adicional de la vacuna gp100 al ipilimumab.

El efecto del ipilimumab en la supervivencia global fue independiente de la edad, el sexo, el nivel basal de deshidrogenasa láctica (LDH) o si habían recibido o no terapia previa con interleukina-2.

Los resultados de las variables secundarias fueron consistentes con este resultado primario (ver tabla con detalles del estudio al final del informe). Las tasas de supervivencia en los pacientes que recibieron ipilimumab a los 12 meses y a los 2 años fueron del 46 % y el 24 %, respectivamente, frente al 25 % y 14 %, respectivamente, del grupo de control. Además, los resultados del estudio muestran que algunos pacientes permanecían vivos después de 3 y 4 años de seguimiento.

Los datos de este estudio sirvieron de base para la aprobación del ipilimumab, por parte de la FDA de los EE.UU. en marzo de 2011, como tratamiento para el melanoma metastático.

Un análisis retrospectivo posterior comparó a pacientes HLA-A*0201 positivos y negativos. Incluyó a 453 pacientes pretratados procedentes de cuatro ensayos fase II con ipilimumab, obteniendo una actividad similar del fármaco en cuanto a eficacia y seguridad independiente del tipo de HLA [29,30], lo que más tarde corroborarían los resultados de un segundo ensayo fase III [21].

Este segundo ECA doble ciego fase III posterior evaluó los efectos del ipilimumab como tratamiento de primera línea, obteniendo unos resultados positivos de eficacia similares a los del ensayo pivotal [21]. Robert *et al.* aleatorizaron a 502 pacientes con melanoma irreseccable grado III o IV sin tratamiento previo a una dosis de ipilimumab mayor que la utilizada por Hodi *et al.* (10 mg/kg) más dacarbazina (850 mg/m² de área de superficie corporal), un fármaco de quimioterapia antineoplásica utilizado en el tratamiento de varios cánceres, entre otros, el melanoma, el linfoma de Hodgkin, el sarcoma y el carcinoma de células de los islotes del páncreas, o a dacarbazina más placebo en las semanas 1, 4, 7 y 10, seguido de dacarbazina sola cada 3 semanas hasta la semana 22. Al final del presente informe se muestra una tabla con las características principales de este estudio.

En la medida de resultado principal, la supervivencia global, se obtuvo una mejora estadísticamente significativa en el grupo combinado ipilimumab más dacarbazina en comparación con el grupo dacarbazina sola, con unas medianas de 9,1 y 11,2 meses, respectivamente (HR: 0,72; IC 95 %: 0,59-0,87, $P < 0,001$) y con unas tasas de supervivencia mayores en el grupo ipilimumab más dacarbazina a 1 año de seguimiento (47,3 % vs 36,3 %), a los 2 años (28,5 % vs 17,9 %) y a los 3 años (20,8 % vs 12,2 %).

En general, este estudio ha jugado un papel importante para que el ipilimumab sea considerado un tratamiento del melanoma metastático y en mostrar que los patrones de toxicidad de este agente pueden variar en función del contexto en que se administra. Cabe señalar que aunque este estudio proporciona información acerca de la seguridad y tolerabilidad del ipilimumab a una dosis de 10 mg/kg, el fármaco está aprobado a una dosis de 3 mg/kg.

Estos dos estudios, cada uno de ellos con un amplio seguimiento de más de 4 años y con reclutamiento independiente del estado de mutación del gen BRAF, demuestran que el bloqueo de CTLA-4 con ipilimumab prolonga la supervivencia en pacientes con melanoma metastático, independientemente del tratamiento previo, aunque en primera línea los datos son en combinación con quimioterapia.

Seguridad clínica

El ipilimumab se suele asociar a reacciones adversas producidas por la excesiva actividad del sistema inmunológico, consecuencia de su mecanismo de acción, incluidas reacciones graves e inflamación tanto comunes (enterocolitis, dermatitis) como menos frecuentes (hepatitis, hipofisitis). Aunque la mayoría de reacciones adversas se producen durante el período de inducción, se han notificado también meses después de la última dosis. El diagnóstico precoz y el manejo adecuado son esenciales para minimizar las complicaciones. La mayoría de ellas, incluidas las reacciones graves, remiten con un tratamiento con inmunodepresores tópicos o sistémicos o al interrumpir la administración de ipilimumab [8].

Los resultados del estudio de escala de dosis de Wolchok *et al.* [23] mostraron que dosis crecientes de ipilimumab (0,3 vs 3 vs 10 mg/kg de peso corporal) se asocian con

un aumento significativo de la efectividad pero también con un aumento de la frecuencia de acontecimientos adversos inmuno-relacionados. Los acontecimientos adversos grado 3-4 más comunes fueron especialmente los gastrointestinales y de la piel inmuno-relacionados, aunque la mayoría fueron leves o moderados (grado 1 ó 2).

En pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab en el estudio pivotal fase III de Hodi *et al.* [20], los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia (≥ 15 % de los pacientes) fueron diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, cansancio, anorexia, fiebre, cefalea, prurito y erupción (ver más detalle en tabla al final de este informe). La mayoría fueron de grado 1 ó 2 de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para los Eventos Adversos (CTCAE, en sus siglas en inglés) del National Cancer Institute [35]. Los eventos adversos inmuno-relacionados de grado 3 ó 4 ocurrieron en 10-15 % de los pacientes tratados con ipilimumab y en un 3 % de los tratados con la vacuna gp100 sola. Se suspendió el tratamiento con ipilimumab por reacciones adversas en el 10 % de los pacientes y se produjeron 8 (2,1 %), 4 (3,1 %) y 2 (1,5 %) muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo ipilimumab más vacuna, ipilimumab solo y vacuna sola, respectivamente. Siete de estas 14 muertes se asociaron a eventos adversos inmuno-relacionados. Los eventos adversos de este estudio fueron tratados y, generalmente, sensibles al uso de corticosteroides y otros inmunosupresores, de acuerdo con algoritmos de tratamiento.

Aunque podría pensarse que los efectos adversos del ipilimumab afectarían negativamente a la percepción del tratamiento que tenga el paciente, recientemente se han publicado los resultados de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), evaluada mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30, obtenidos en este estudio pivotal, determinando que el fármaco no tuvo un impacto negativo en la CVRS durante la fase de inducción comparado con la vacuna gp100 sola [28].

En el ensayo fase III comparativo de la asociación ipilimumab más dacarbazina frente a dacarbazina en monoterapia [21], se obtuvo un perfil de seguridad similar aunque las tasas de reacciones adversas específicas variaron con respecto a ensayos previos. La incidencia de toxicidad grado 3 o 4 según los CTCAE fue significativamente mayor entre los pacientes con tratamiento combinado ipilimumab más dacarbazina que entre los tratados con dacarbazina y placebo (56,3 % vs 27,5 %, $P < 0,001$). No se comunicaron casos de perforación gastrointestinal ni de muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo de ipilimumab-dacarbazina, mientras que, en el grupo dacarbazina-placebo se produjo una muerte por hemorragia gastrointestinal. Los efectos adversos más comunes fueron los clasificados como de tipo inmunológico, que se presentaron en el 77,7 % de los pacientes del grupo ipilimumab más dacarbazina y en el 38,2 % de los pacientes tratados con dacarbazina y placebo, siendo el más frecuente la elevación de las enzimas hepáticas AST y ALT que, en grado 3 ó 4, afectó a un 17,4 % y a un 20,7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con la combinación de fármacos. Estos porcentajes son muy elevados respecto al ensayo pivotal de Hodi *et al.* [20], sin embargo, se produjeron menos enterocolitis, erupciones cutáneas y endocrinopatías que en ensayos previos. No obstante, hay que reseñar que la dosis de ipilimumab empleada en este ensayo (10 mg/kg) fue superior a la empleada en el ensayo pivotal. Los resultados de seguridad para este estudio se muestran en una tabla al final del presente informe.

Por último, hay que destacar que los resultados sobre acontecimientos adversos graves (entendiendo por graves si provocan la muerte, amenazan la vida del

paciente. provocan su hospitalización o la prolongan, ocasionan incapacidad laboral o escolar, inducen defectos congénitos, o son clínicamente relevantes) no aparecen informados como tal en las publicaciones de los ensayos pero puede consultarse en de una discusión científica de la EMA sobre las pruebas disponibles del ipilimumab en el tratamiento del melanoma metastático o irreseccable [36]. Según este documento público, el tratamiento con ipilimumab produce en torno a 17 % de reacciones adversas graves.

Eficacia y seguridad en pacientes con metástasis cerebrales

En los dos ensayos disponibles fase III se procuró evitar a los pacientes con metástasis cerebrales tan frecuentes en esta patología (las estimaciones de la frecuencia de metástasis cerebrales en pacientes con melanoma avanzado varían de un 10 % a un 50 %) y cuyo pronóstico es muy malo (la supervivencia global media es de sólo 4 meses tras el diagnóstico) [37].

En el ensayo de Robert *et al.* fueron excluidos [21] y en el ensayo pivotal que supuso la aprobación del ipilimumab [20] solo se incluyeron si estas eran inactivas y habían sido tratadas. Al inicio del estudio, de los 540 pacientes de los dos grupos que recibieron ipilimumab, 61 tenían metástasis cerebrales sintomáticamente controladas (11 %). El cociente de riesgo instantáneo de muerte fue 0,70 (IC 95 %: 0,41-1,20) para los 46 que recibieron ipilimumab más la vacuna gp100 y 0,76 (IC 95 %: 0,38-1,54) para los 15 que recibieron solo ipilimumab. Estos valores son similares a los obtenidos para los pacientes sin metástasis cerebral. El perfil de seguridad y el patrón de eventos adversos inmuno-relacionados también fueron similares en los pacientes con y sin metástasis cerebral [29].

La publicación de un análisis retrospectivo de los resultados en un subgrupo de participantes con metástasis cerebral en un ECA fase II [24] muestra una cierta efectividad del ipilimumab en estos pacientes [33]. Doce de los 115 pacientes aleatorizados (10,4 %) tenían metástasis cerebral al inicio del estudio, de los cuales, 5 de 58 (8,6 %) recibieron ipilimumab más budesonida y 7 de 57 (12,3 %) recibieron ipilimumab más placebo. Ninguno de estos pacientes consiguió una respuesta completa, dos consiguieron una respuesta parcial y en 3 pacientes se logró la estabilización de la enfermedad, resultando en una tasa global de control de la enfermedad del 41,7 % (5/12). La mediana de supervivencia global de los 12 pacientes fue de 14 meses y los dos pacientes con respuesta parcial y uno con estabilización de la enfermedad aun seguían vivos al final del periodo de seguimiento (más de 4 años). En el análisis de seguridad (n=16), el perfil general de eventos adversos fue similar al obtenido en la muestra general del ECA, siendo los eventos adversos más frecuentes los inmuno-relacionados, los más comunes afectando a la piel y el tracto gastrointestinal y la mayoría de grado 1 y 2.

Además, la efectividad y seguridad del ipilimumab específicamente en pacientes con melanoma y metástasis cerebral ha sido evaluado en un estudio abierto fase II publicado recientemente realizado con dos cohortes, primero en una de pacientes neurológicamente asintomáticos que no requerían tratamiento con corticosteroides (cohorte A, n=51), para después ensayar el fármaco en un grupo menos favorable de individuos sintomáticos que necesitaban corticosteroides para el control clínico o radiológico de sus metástasis cerebrales (cohorte B, n=21) [19]. La variable de resultado principal fue la proporción de pacientes con control de la enfermedad (respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) después de 12

semanas, evaluada con los criterios de la OMS modificados. Al final del presente informe se muestra una tabla con las características principales de este estudio.

Tras 12 semanas, 9 pacientes de la cohorte A (18 %, IC 95 %: 8-31) y un solo paciente de la B (5 %, IC 95 %: 0,1-24) mostraron control de la enfermedad global. Cuando solo se evaluó el SNC, 12 pacientes de la cohorte A (24 %, IC 95 %: 13-38) y dos de la cohorte B (10 %, IC 95 %: 1-30) lograron control de la enfermedad mientras que se obtuvo un control de la enfermedad fuera del cerebro en 14 pacientes de la cohorte A (27 %, IC 95 %: 16-42) y en uno de la cohorte B (5 %, IC 95 %: 0,1-24).

En este estudio, con este subgrupo de pacientes, el ipilimumab no mostró efectos adversos distintos de los ya conocidos. Los eventos adversos de grado 3 (clasificados de acuerdo a CTCAE) más comunes en la cohorte A fueron diarrea (6/51, 12 %) y fatiga (6/51, 12 %). En la cohorte B fueron deshidratación (2/21, 10 %), hiperglucemia (2/21, 10 %) y aumento en suero de la AST (2/21, 10 %). Con respecto a los efectos adversos relacionados con el sistema inmune, los más comunes de grado 3 fueron diarrea (6/51, 12 %) y erupción cutánea (1/51, 2 %) en la cohorte A y aumento de la AST sérica (2/21, 10 %) y erupción cutánea (1/21, 5 %) en la B. Un paciente de la cohorte A murió debido a las complicaciones de la colitis asociada al sistema inmunológico.

En resumen, los datos científicos publicados no muestran diferencias en terminos de actividad y tolerancia en el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales pero la evidencia científica es aun escasa.

Coste y coste-efectividad

Estudios publicados

En las bases de datos consultadas se han localizado tres evaluaciones económicas sobre el empleo de ipilimumab en el melanoma metastático [10,17,38].

-Informe del grupo GENESIS-SEFH [17]-

Además de un análisis de la evidencia disponible para la eficacia y seguridad, se realiza un cálculo del coste del tratamiento con ipilimumab en comparación con alternativas de tratamiento de primera línea, un cálculo de la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) y una estimación del impacto presupuestario del tratamiento en España. El precio del ipilimumab se tomó de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad cuando se adquiere como medicamento extranjero.

Con un precio por unidad de 4.596,8 € para el vial de 50 mg y de 18.387,2 € para el vial de 200 mg, el coste del tratamiento con ipilimumab por paciente (4 ciclos o hasta tiempo de progresión para un paciente de 70 kg de peso) se estimó en 78.144,8 € (sin incluir los costes de administración).

De acuerdo a los resultados de Hodi *et al.* en cuanto a las dosis de ipilimumab recibidas por los participantes (ciclos de inducción y de reinducción), se obtiene un coste medio del tratamiento por paciente de 75.285 €. En consecuencia, según los datos de eficacia obtenidos (supervivencia global y porcentaje de supervivencia global a los 12 meses), la RCEI por cada mes de vida ganado respecto al mejor cuidado de soporte sería de 20.347 € (244.168 € por año) y el coste-efectividad incremental por cada paciente que sobrevive a los 12 meses se estima en 376.425 €.

Utilizando el dato de Años de Vida Ajuntados por Calidad (AVAC) publicado en la versión provisional del informe del NICE británico (septiembre 2012), donde se hablaba de una ganancia de 0,8022 AVAC por paciente, obtuvieron que se ganarían 217 AVAC al año y habría 54 pacientes supervivientes a los 12 meses.

-Informe NICE [10]-

Consiste en la evaluación por parte de un comité de expertos de las pruebas presentadas por el fabricante (evidencia científica y evaluación económica) y de la revisión de dichas pruebas por parte de un grupo de revisión de la evidencia.

En el modelo económico se compara el uso de ipilimumab a las dosis recomendadas en el ensayo pivotal de Hodi *et al.* [20] (tratamiento completo: 4 dosis de 3 mg/kg cada 3 semanas) con el mejor cuidado de soporte, incluyendo esquemas de quimioterapia con carboplatino o dacarbazina para el análisis de sensibilidad. Se consideraron 4 estados mutuamente excluyentes: enfermedad basal, enfermedad no progresiva, enfermedad progresiva y muerte. Se asumió que todos los pacientes empiezan en el estado de enfermedad basal (después de quimioterapia), pudiendo cambiar después a los otros estados al final de cada ciclo. El modelo usó ciclos diarios para los primeros 5 años durante el periodo del ensayo y, a continuación, ciclos semanales durante un horizonte de 30 años. Se adoptó la perspectiva del SNS y los servicios sociales personales y un descuento para los costes y beneficios del 3,5 % al año. La proporción de personas en cada estado se calculó usando los datos de supervivencia sin progresión y supervivencia global obtenidos por Hodi *et al.* [20]. Estos datos para las personas con el mejor cuidado de soporte no se obtenían en este ensayo, sin embargo, los resultados del estudio mostraron que el tratamiento únicamente con la vacuna gp100 condujo a una mediana de supervivencia global de 6,4 meses, lo que es consistente con la supervivencia que en general se logra con el mejor tratamiento de soporte. Por lo tanto, el fabricante asumió los resultados para el brazo gp100 como una aproximación al curso de la enfermedad en las personas que reciben cuidado de soporte.

En una versión provisional del informe publicada en septiembre de 2012 tras una primera evaluación, considerando aspectos de eficacia, seguridad y eficiencia, el NICE no recomendaba la aprobación y financiación del uso de ipilimumab por parte del Sistema Nacional de Salud (SNS) del Reino Unido. Entre los aspectos que contribuían a la recomendación negativa incluían la falta de biomarcadores para determinar qué subpoblación de pacientes con melanoma se espera que respondan a este tratamiento, la gravedad de los efectos secundarios potenciales del medicamento y su alto coste.

A continuación, el fabricante presentó un esquema de acceso (descuento), aportó datos adicionales procedentes de 3 ensayos pequeños con mayores periodos de seguimiento [22-24], y se realizaron nuevos análisis estadísticos para los cálculos de supervivencia a largo plazo. En la versión definitiva del informe, el comité de expertos considera la existencia de datos clínicos robustos a 50-70 meses de seguimiento, la posibilidad de obtener efectividad a largo plazo en una pequeña proporción de pacientes y el carácter innovador del fármaco a la vez que concluye que el valor de RCEI de 42.211 £ por AVAC obtenido finalmente por el fabricante para el ipilimumab comparado con el mejor tratamiento médico es una estimación verosímil.

Además, el comité admite que el ipilimumab cumple los criterios establecidos para ser considerado un “End of Life Treatment”. Estos tratamientos están dirigidos a poblaciones reducidas, con una esperanza de vida corta (normalmente menos de 24 meses) para las que no existe un tratamiento alternativo financiado con beneficios comparables, y han demostrado aumentar la esperanza de vida al menos 3 meses adicionales en comparación con el tratamiento estándar. Para este tipo de fármacos, el NICE estableció en 2009 unas recomendaciones sobre valores umbrales aceptables menos estrictos que las generales, aceptando un umbral de eficiencia de 40.000-50.000 £/AVAC [39]. En este caso, puesto que el resultado de ipilimumab está por debajo de los 50.000 £/AVAC, el ipilimumab sería coste-efectivo.

- Barzey *et al.* 2013 [38]-

Este recién publicado estudio estima la relación coste-eficacia de ipilimumab (3 mg/kg) en comparación con el tratamiento de soporte en pacientes con melanoma avanzado tratados previamente. El análisis se realiza desde la perspectiva del financiador de EE.UU. y con un horizonte temporal de toda la vida. Se desarrolló un modelo de Markov con tres estados representando los resultados clínicos, la calidad de vida y el uso de recursos sanitarios de los pacientes tratados con ipilimumab y el mejor tratamiento de soporte. Las transiciones entre estados se modelaron usando los datos de supervivencia global y supervivencia sin progresión del ensayo de Hodi *et al.* [20]. Los datos de utilidad se obtuvieron de un estudio específico de melanoma sobre las preferencias de estado de salud de la población general.

La ganancia en años de vida y AVAC con el uso de ipilimumab frente al tratamiento de soporte fue de 1,88 años (IC 95 %: 1,62-2,20) y 1,14 AVAC (IC 95 %: 1,01 a 1,34), respectivamente. Este beneficio de ipilimumab en años de vida y en AVAC fue estadísticamente significativo.

El coste incremental estimado del tratamiento con ipilimumab frente al tratamiento de soporte fue 146.716 \$ (IC 95 %: 130.992 - 164.025 \$). Se estimó un RCEI de 78.218 \$ por año de vida ganado y de 128.656 \$ por AVAC ganado. Un coste-efectividad que se considera dentro de lo aceptable para los productos oncológicos en EE.UU.

Estimación de la RCEI

Para nuestra estimación del RCEI actualizamos los cálculos del informe del grupo GENESIS-SEFH con el mejor dato de AVAC ganados por paciente estimado en 1,22 en el informe definitivo del NICE de fecha noviembre 2012 y con los precios notificados en España de los viales:

	Vial 200 mg	Vial 50 mg
PVL NOTIFICADO (€)	17.000,00	4.250,00
PVL - 7,5 % descuento*	15.725,00	3.931,25
4 % IVA [#]	629,00	157,25
PVL FINAL [†] (€)	16.354,00	4.088,50

* Reducción del PVL fijada en el RDL 8/2010 para los medicamentos con cargo al SNS con menos de 10 en el mercado

[#] En Canarias no se aplica el IVA sino el impuesto general indirecto canario (IGIC), que en el caso de los medicamentos es un 0 %, por lo tanto, el PVL financiado coincidiría con el PVL - 7,5 descuento

[†] (PVL - 7,5 % desc) + 4 % IVA

El coste del tratamiento con ipilimumab (sin incluir los costes de administración) con el esquema de 4 ciclos de 3 mg/kg para un paciente de 70 kg de peso se estima en 69.504,5 € (ver tabla 2). Sin embargo, según los resultados del ensayo pivotal Hodi *et al.* [20], sólo el 64,2 % de los pacientes del grupo ipilimumab recibieron las 4 dosis; un 28 % recibió sólo 3 dosis (53.150,5 €) y un 7,8 % sólo 2 dosis (36.796,5 €). Asumiendo que el coste del mejor tratamiento de soporte (recibido por todos los pacientes) es de 0 €, el coste incremental medio del tratamiento con ipilimumab por paciente se estima en 62.374,1 €. En este cálculo, a diferencia del informe de GENESIS-SEFH, no se tiene en cuenta el coste asignado a la reinducción (en Hodi *et al.* un 6,6 % de los pacientes del grupo de ipilimumab recibieron la dosis de reinducción), puesto que la reinducción no está contemplada en la ficha técnica de ipilimumab.

Tabla 2. Estimación del coste del tratamiento por paciente

Cantidad de ipilimumab	3 mg/kg x 70 kg x 4 ciclos =	840 mg
Viales necesarios	4 de 200 mg + 1 de 50 mg	
Coste	(4 x 16.354) + (1 x 4.088,5) =	69.504,5 €
Coste incremental según resultados Hodi <i>et al.</i>	(0,642 x 69.504) + (0,28 x 53.150,5) + (0,078 x 36.796,5)	62.374,1 €

Asumiendo los AVAC ganados por paciente estimados en el informe del NICE, se obtiene un RCEI de 51.126 € por AVAC (ver tabla 3).

Tabla 3. Estimación del RCEI del ipilimumab*

Coste incremental (€)	AVAC incremental (NICE)	RCEI (€/AVAC)
62.374,1	1,22	51.126,3

* Comparado con el mejor tratamiento de soporte

Este valor de RCEI del ipilimumab en España lo convierte en ineficiente de acuerdo con los valores umbrales habitualmente manejados y que tienen el límite en torno a los 30.000-40.000€ por AVAC. Sin embargo, el precio del ipilimumab ha sido aprobado por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos en virtud del artículo 90 de la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios en la modalidad de doble sistema de precio, notificado y financiado. La compañía farmacéutica Bristol-Myers Squibb, responsable de la comercialización en España del ipilimumab, ha acordado con el Ministerio de Sanidad un considerable descuento adicional confidencial sobre el precio notificado, con lo cual el precio financiado para el SNS es sensiblemente menor. Utilizando para los cálculos este precio financiado, el RCEI estaría por debajo de estos umbrales.

Estimación del impacto económico global a nivel estatal

Para la estimación del número de potenciales pacientes por año que podrían ser tratados con ipilimumab en España, en el informe de GENESIS-SEFH se consideró que un 40 % de los melanomas son metastásicos al diagnóstico, sin embargo, este dato no se recoge en la bibliografía y, de acuerdo a los datos del Registro Nacional del Melanoma Cutáneo, este porcentaje no es real. En el momento del diagnóstico, el 90 % son enfermedad localizada, un 6,2 % tienen metástasis ganglionares y un 3,8 % metástasis a distancia. Así pues, se tendría un 10 % de enfermedad metastásica al diagnóstico. Del 90 % restante, en un 60 % se realiza ganglio centinela, de los cuales solo un 20-25 % va a ser positivo. Por tanto, tras esta segunda fase del ganglio centinela solo un 10-15 % pasarían a estadio III, de los cuales solo un 50 % van a desarrollar metástasis a distancia. Con estos datos, el porcentaje de melanomas metastásicos se reduce a aproximadamente un 17 %. Este dato es más coherente además con los datos de uso de ipilimumab en el Programa de Acceso Expandido en España que recogen 255 pacientes tratados en 18 meses (170 pacientes en un año) y estimando que se requerirían menos tratamientos que los empleados en uso expandido, ya que sólo el 40 % pacientes recibieron la 4 dosis de tratamiento [40].

Si asumimos este 17 % de pacientes con metástasis de los que un 25 % precisarían tratamiento de segunda línea, con una tasa de incidencia anual del melanoma de 5,85/100.000 habitantes [3] y una población española de 46 millones de habitantes según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), se estima que el número de pacientes al año candidatos al tratamiento en el conjunto del Estado sería 114. Con este dato y el coste por paciente obtenido para el esquema de tratamiento del ensayo de Hodi *et al.* (62.374,1 €), se obtiene un coste anual de 7.110.647 €.

Análogamente a la estimación del RCEI, si se utilizase el precio financiado de ipilimumab para el Sistema Nacional de Salud con el descuento adicional confidencial pactado entre el Ministerio de Sanidad y la compañía BMS, este resultado sería sensiblemente inferior.

Estas estimaciones deben interpretarse con cautela teniendo en cuenta las siguientes limitaciones:

- como ya se ha mencionado, no se ha considerado el precio financiado de los viales, significativamente menor que el notificado, por lo que estas estimaciones no serían aplicables al SNS
- solo se ha tenido en cuenta el coste de adquisición, no incluyendo otros costes como los de administración, seguimiento, tratamiento de reacciones adversas, etc.
- se utiliza el dato de la RCEI obtenido por el NICE donde consideran que la rama control de gp100 del estudio puede asimilarse al mejor tratamiento de soporte.
- el considerar el coste del tratamiento sintomático como control es una metodología conservadora, ya que, a pesar de que ningún otro fármaco o combinación de fármacos ha demostrado hasta la fecha beneficio en el melanoma metastásico, la realidad es que la mayoría de pacientes con melanoma avanzado son tratados en nuestro país al igual que en otros países occidentales con fármacos antitumorales (DTIC, Temozolamida, IL2, IFN, Fotemustina, carboplatino más taxol), lo que supone unos substanciales costes por tratamiento.

- puede haber habido un sobrecálculo al considerar el escenario en el que todos los enfermos con melanoma metastático refractario van a recibir ipilimumab puesto que, hay que tener en cuenta que, actualmente muchos de estos pacientes están siendo o van a ser tratados en el contexto de ensayos clínicos con otras moléculas como antiPD1 fuera del circuito del coste sanitario público.

Alegaciones realizadas por parte de la industria

Un primer borrador del presente informe fue presentado a Bristol-Myers Squibb, permitiéndole presentar alegaciones para ser incorporadas a la versión final del informe.

Las alegaciones realizadas son las siguientes:

- En referencia al informe del grupo GENESIS-SEFH:

BMS alega que este informe está desactualizado desde el momento de su publicación, ya que no considera ni el precio de ipilimumab (tanto el notificado como el financiado), ni llega a considerar los últimos datos sobre AVAC ganados con ipilimumab aceptados por el NICE.

Si el informe GENESIS-SEFH hubiese tenido en cuenta los datos sobre el precio notificado de ipilimumab y los resultados definitivos del NICE en cuanto a AVACs ganados con ipilimumab, se hubiese obtenido un RCEI de 54.886 €/ AVAC. Un valor situado por debajo del umbral de coste-efectividad que se acepta para los tratamientos que cumplen los criterios establecidos por el NICE en 2009 de medicamentos para situaciones terminales (*End of Life Treatments*) y que en la evaluación de GENESIS-SEFH se considera válido para ipilimumab.

Además, debido al descuento confidencial pactado entre el Ministerio de Sanidad y la compañía BMS, el precio financiado de ipilimumab es inferior al precio notificado, dando lugar a un resultado de RCEI significativamente menor. Por estos motivos, Bristol-Myers Squibb ha solicitado a GENESIS una actualización del informe de ipilimumab.

Análisis: en nuestro informe se explicita claramente los datos que GENESIS-SEFH utilizan para los cálculos y cual es su origen. Concientes de su desactualización, realizamos nuestras propias estimaciones de costes.

- En referencia a nuestras estimaciones de RCEI e impacto económico:

BMS alega que el resultado del RCEI con el precio notificado de ipilimumab estaría por debajo del umbral de coste-efectividad para los fármacos End of Life. El uso de este criterio para valorar el resultado del RCEI estaría en consonancia con la evaluación realizada por el grupo GENESIS-SEFH.

Análisis: no tenemos conocimiento de que ese criterio se aplique en España

- En referencia a la conclusión número 4 del informe:

BMS alega que la dosis de 10 mg/kg no ha sido aprobada por la EMA por lo que se sugiere eliminar toda la información relacionada con ella.

Análisis: si bien es cierto que la dosis de ipilimumab aprobada por la EMA no es la de 10 mg/kg sino la inferior de 3 mg/kg, en nuestra evaluación hemos considerado también estudios que ensayan dosis diferentes de la aprobada, en concreto un estudio tan importante como el fase III de Robert *et al.* Por lo tanto, no creemos procedente modificar el texto de la conclusión.

CONCLUSIONES

1. La indicación terapéutica de uso autorizado del ipilimumab es el tratamiento del melanoma avanzado (metastático o irreseccable) en adultos que han recibido tratamiento anterior. El fabricante no recomienda su uso fuera de esta indicación.
2. La eficacia del ipilimumab para la indicación aprobada está evaluada en un ensayo confirmatorio de eficacia (fase III) en pacientes con melanoma avanzado estadio III o IV y con buen estado funcional (ECOG \leq 1), donde se obtuvo que el uso de ipilimumab aumentó de forma significativa la supervivencia global una mediana de 3,68 meses en comparación con la vacuna gp100.
3. El ipilimumab se asocia con un beneficio en la supervivencia global a largo plazo en comparación con gp100 para aproximadamente un 20 % de pacientes, una minoría pero altamente significativa en una enfermedad como es el melanoma maligno, prácticamente incurable cuando se alcanza el estado irreseccable/metastático. Sin embargo, hasta la fecha no se han identificado características clínicas de los pacientes ni biomarcadores que puedan predecir los pacientes que más probablemente se vayan a beneficiar del tratamiento con ipilimumab.
4. La dosis de ipilimumab usada en los ensayos clínicos osciló entre 0,3 y 10 mg/kg. No hubo respuesta clínica observada con la dosis más baja. Con la dosis de 3 mg/kg (dosis recomendada en la ficha técnica del producto) se obtuvieron respuestas clínicas significativas y un beneficio de supervivencia global. Por otro lado, la dosis de 10 mg/kg se ha asociado con un aumento significativo en la incidencia de eventos adversos.
5. Existe escasa evidencia sobre los efectos del ipilimumab en ciclos de reinducción más allá de las 4 dosis iniciales establecidas en la ficha técnica.
6. Actualmente no se dispone de alternativas terapéuticas que hayan demostrado efectos beneficiosos estadísticamente significativos en el tratamiento de segunda línea del melanoma avanzado.
7. La toxicidad potencial del ipilimumab es un factor que debe ser tenido en cuenta. En los ensayos clínicos, hasta el 80 % de los pacientes desarrollan eventos adversos, siendo los más frecuentes: diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, fiebre, cefalea, prurito y erupción cutánea. La mayoría son leves y manejables pero hasta un 15 % de estos eventos son de grado 3 o 4. En aproximadamente un 60 % de los pacientes, el ipilimumab produce reacciones adversas inflamatorias tejido-específicas con un aumento de la actividad inmunológica denominadas reacciones adversas inmuno-relacionadas, siendo alrededor del 15 % de grado 3 o 4. Generalmente, estas reacciones afectan al sistema gastrointestinal, hígado, piel, sistema nervioso y endocrino, entre otros. La mayoría de las reacciones adversas, incluidas las graves, se resuelven después de iniciarse un tratamiento médico adecuado.
8. Los datos de seguridad para el tratamiento de melanoma avanzado tratado previamente con ipilimumab provienen de ensayos clínicos, en ninguno de los cuales el ipilimumab se comparó con placebo o con el tratamiento estándar. Por tanto, la interpretación de estos datos es compleja.

9. El ipilimumab parece tener actividad en pacientes con melanoma avanzado y metástasis cerebrales, particularmente cuando las metástasis son pequeñas y asintomáticas, sin embargo, la evidencia científica actualmente disponible no es suficiente para afirmar que existe el mismo beneficio que en otros casos de melanoma metastático. El perfil de seguridad es consistente con lo observado en pacientes con melanoma avanzado y metástasis en otros lugares.
10. La RCEI del ipilimumab en España se estima en 51.126 € por AVAC, lo que lo convierte en ineficiente de acuerdo con los valores umbrales habitualmente manejados y que tienen el límite en torno a los 30.000 - 40.000 € por AVAC.
11. En momentos como los actuales, impactos económicos como los que representaría ipilimumab de acuerdo con esta estimación, puede ser difícilmente asumible, a pesar de tratarse de un fármaco que posiblemente inaugura una nueva era en el tratamiento del melanoma metastático.

RECOMENDACIONES

La toma de decisiones sobre indicación y financiación de las tecnologías sanitarias debieran integrar información tanto sobre efectividad y seguridad, en defensa de las necesidades de los pacientes, como sobre costes, proporcionando evidencias sobre el coste-efectividad comparado entre las diferentes alternativas, al objeto de poder contribuir también a la sostenibilidad de los servicios sanitarios. Por tanto, todas las recomendaciones que siguen se basan exclusivamente en las pruebas científicas disponibles sobre efectividad, seguridad y coste-efectividad.

- El uso del ipilimumab debe restringirse a aquellos pacientes adultos con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) estadio III o IV, que han progresado (o no toleran) tras el tratamiento con uno o más de los siguientes fármacos: IL-2, dacarbazina, temozolamida, fotemustina y carboplatino.
- El ipilimumab no se considera de elección en pacientes que:
 - tengan una esperanza de vida ≥ 4 meses
 - tengan la función hematológica, hepática y renal alterada
 - no estén en buen estado funcional (ECOG >1)
 - con melanoma ocular (uveal), melanoma primario del SNC
 - con metástasis cerebrales activas
 - infección por VIH, hepatitis B y hepatitis C
 - tengan historia de enfermedad autoinmune (distinta de vitíligo y con deficiencias endocrinas adecuadamente controladas tales como hipotiroidismo) incluyendo aquellas que precisan tratamiento inmunosupresor sistémico por una enfermedad autoinmune activa preexistente o para el mantenimiento de un injerto tras un trasplante
 - tengan una evolución rápida de su proceso tumoral, dado que, al actuar modulando el sistema inmunológico, la respuesta no es inmediata y puede ocurrir a los 2-3 o incluso a más de 4 meses
- De acuerdo al principio de austeridad y racionalización del gasto en el contexto actual, se recomienda el uso del ipilimumab en los pacientes mencionados únicamente si el laboratorio proporciona el fármaco al precio financiado acordado con el Ministerio de Sanidad.
- El régimen de inducción debe ser el recogido en la ficha técnica: 3 mg/kg administrados por vía intravenosa a lo largo de un período de 90 minutos cada 3 semanas, con un total de 4 dosis. La escasa evidencia disponible no permite recomendar el uso de ipilimumab en ciclos de reinducción más allá del ciclo de inducción.
- Se debe realizar el seguimiento de los pacientes tratados con ipilimumab, lo que permitirá conocer su verdadero beneficio clínico en condiciones de la práctica clínica habitual (fundamentalmente, en cuanto al aumento concreto de supervivencia y en qué condiciones de calidad de vida se consigue) así como su

perfil de seguridad. Esta información debería ser compartida por todas las CCAA con objeto de reevaluar los requisitos de financiación e incluso el precio fijado.

Consideraciones para investigaciones futuras

Durante la elaboración de este informe se ha detectado la necesidad de investigación en algunas áreas de la utilización del ipilimumab en el melanoma metastático, bien porque la información existente no se sustenta en estudios con muestras amplias bien diseñados y ejecutados o bien porque no se ha investigado sobre ello. Las exponemos a continuación:

- Dada la baja proporción de pacientes con respuesta parcial o completa al tratamiento con ipilimumab, junto con la toxicidad potencial y al alto coste de este medicamento, se necesitan marcadores que permitan predecir la respuesta a este tratamiento (identificar a los respondedores y los no-respondedores) evitando de esta manera, además del gasto, efectos secundarios graves a pacientes que tengan poca probabilidad de respuesta.
- Aunque la dosis aprobada de ipilimumab es 3 mg/kg, aún sigue existiendo una importante controversia en cuanto a si esta es en realidad la dosis óptima.
- No se ha estudiado la seguridad y eficacia del ipilimumab en pacientes menores de 18 años, pacientes con insuficiencia renal, con insuficiencia hepática ni en embarazadas, así como no se ha estudiado su efecto en la lactancia y en la fertilidad.
- Actualmente no hay certeza sobre la eficacia del tratamiento con ipilimumab en mujeres mayores de 50 años.
- Son necesarios ECA que comparen la efectividad y seguridad del ipilimumab con otros medicamentos similares que se usen en la práctica clínica.
- Otras preguntas a abordar en futuros ensayos clínicos es si el ipilimumab debe utilizarse como monoterapia o como terapia combinada para aumentar la respuesta, como así parece indicarlo el estudio fase II de Hersh *et al.* 2011 [22], o como tratamiento de primera o segunda línea.

REVISORES EXTERNOS

Este informe, una vez finalizado, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema, con el objetivo de asegurar su calidad, precisión y validez. Si realizaron aportaciones que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento solo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

Los revisores participantes fueron:

- Dra. Mar García Saíz. Jefa de Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.
- Dr. Pere Gascón Vilaplana. Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Clinic de Barcelona. Prof. Titular Universitat Barcelona.
- Dr. Luís Rios Buceta. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
- Dra. María González Cao. Servicio de Oncología Médica. Institut Universitari Dexeus, Instituto Oncológico Dr Rosell. Secretaría Científica del Grupo Español de Melanoma (GEM). Barcelona.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud (SESCS) asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no necesariamente las de sus revisores.

El servicio de Evaluación de Tecnología Sanitaria prestado por el SESCO es un servicio de información para aquellos profesionales sanitarios y otros decisores involucrados en la planificación y la prestación de la atención sanitaria en Canarias. Las respuestas a las preguntas planteadas se basan en una búsqueda limitada de la literatura y no son revisiones sistemáticas completas. La intención es proporcionar una lista de fuentes y un resumen de la mejor evidencia sobre el tema que el Servicio ha podido identificar con el mayor esfuerzo dentro del tiempo disponible. Sin embargo, el SESCO ha tenido extremo cuidado en la preparación del presente informe para asegurar que sus contenidos sean exactos, completos y actualizados.

Conflicto de intereses

Los autores de este informe declaran no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

En cuanto a los revisores externos:

La *Dra. Mar García Saíz* y el *Dr. Pere Gascón Vilaplana* declaran no tener conflictos de interés en relación con el medicamento evaluado ni con sus alternativas terapéuticas.

El *Dr. Luís Rios Buceta* declara haber participado en ensayos clínicos patrocinados por las compañías Merck, Bristol-Myers Squibb y GlaxoSmithKline y haber percibido honorarios como asesor por parte de Merck y MSD. Asimismo, Bristol-Myers Squibb patrocina el Registro Nacional de Melanoma del cual es coordinador nacional (sin salario ni beneficios económicos).

La *Dra. María González Cao* declara haber recibido financiación por parte de Bristol-Myers Squibb para la asistencia de cursos, reuniones o congresos.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2011. 2011:1-60. Disponible en: <http://www.cancer.org/Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/cancer-facts-figures-2011>. (Acceso: noviembre 2012).
2. Canadian Cancer Society. Canadian Cancer Statistics 2011. 2011:1-133. Disponible en: <http://www.cancer.ca>. (Acceso: noviembre 2012).
3. Martínez Jáñez N. Melanoma. Disponible en <http://www.seom.org/infopublico/info-tipos-cancer/melanoma> (Acceso: diciembre 2012).
4. Sociedad Española de Oncología Médica. El cáncer en España 2010. Disponible en: http://fecma.vinagrero.es/documentos/EL_CANCER_EN_ESPAÑA_2010.pdf (Acceso: diciembre 2012).
5. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3635-48.
6. Serrone L, Zeuli M, Segá FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19(1):21-34.
7. Hoos A, Ibrahim R, Korman A, et al. Development of Ipilimumab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy. *Semin Oncol* 2010;37(5):533-46.
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Medication Guides. Yervoy ®. Silver Spring, MD. 2011. Disponible en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202429s000lbl.pdf (Acceso: noviembre 2012).
9. European Medicines Agency. Yervoy ® EPAR Product Information. EMA/H/C/002213/2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf (Acceso: noviembre 2012).
10. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12092/61322/61322.pdf> (Acceso: diciembre 2012).
11. Ipilimumab (Yervoy). Scottish Medicines Consortium (abril de 2012). Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (Acceso: diciembre 2012)
12. Nachtnebel A. Ipilimumab for pre-treated patients with advanced/metastatic melanoma. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBI-HTA). Decision Support Document: Horizon Scanning in Oncology No. 14. 2011
13. Dickson R, Boland A, Bagust A, et al. Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma: A Single Technology Appraisal. LRiG, The University of Liverpool, 2011.
14. National Horizon Scanning Centre. Ipilimumab (MDX-010) for unresectable stage III or IV metastatic melanoma - first or second line treatment Birmingham:

- National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Technology Briefing. 2008.
15. Joppi R, Nachtnebel A. Ipilimumab (Yervoy®) for the first-line therapy of advanced/metastatic cutaneous melanoma Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). Horizon Scanning in Oncology Nr. 30. 2012.
 16. NIHR HSC. Ipilimumab (Yervoy) for malignant melanoma - first line adjuvant therapy Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. 2012.
 17. Ipilimumab (Yervoy) y Vemurafenil (Zelboraf) en melanoma avanzado (irreseccable o metastático). Grupo Genesis de la SEFH. 2012.
 18. Dequen P, Lorigan P, Jansen JP, et al. Systematic review and network meta-analysis of overall survival comparing 3 mg/kg ipilimumab with alternative therapies in the management of pretreated patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Oncologist* 2012;17(11):1376-85.
 19. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012 13(5):459-65.
 20. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NEJM* 2010;363(8):711-23.
 21. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *NEJM* 2011;364(26):2517-26.
 22. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, et al. A phase II multicenter study of Ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs* 2011;29(3):489-98.
 23. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11(2):155-64.
 24. Weber J, Thompson JA, Hamid O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of Ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(17):5591-8.
 25. Weber JS, O'Day S, Urba W, et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5950-6.
 26. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 Pt 1):6681-8.
 27. Margolin K. Ipilimumab in a Phase II trial of melanoma patients with brain metastases. *Oncoimmunology* 2012;1(7):1197-9.
 28. Revicki DA, van den Eertwegh AJM, Lorigan P, et al. Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving Ipilimumab treatment. *Health Qual Life Outcomes* 2012;10:66.

29. Lebbe C, McDermott DF, Robert C, et al. Ipilimumab improves survival in previously treated, advanced melanoma patients with poor prognostic factors: subgroup analyses from a phase III trial. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 8):401-07.
30. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun* 2010;10:9.
31. Klein O, Ebert LM, Nicholaou T, et al. Melan-A-specific Cytotoxic T Cells Are Associated with Tumor Regression and Autoimmunity Following Treatment with Anti-CTLA-4. *Clin Cancer Res* 2009;15(7):2507-13.
32. Thompson JA, Hamid O, Minor D, et al. Ipilimumab in treatment-naive and previously treated patients with metastatic melanoma: retrospective analysis of efficacy and safety data from a phase II trial. *J Immunother* 2012;35(1):73-7.
33. Weber JS, Amin A, Minor D, et al. Safety and clinical activity of Ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. *Melanoma Res* 2011;21(6):530-4.
34. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nature Med* 1998;4:321-7.
35. National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (Acceso: diciembre 2012).
36. "Assessment Report For Yervoy (ipilimumab). Procedure No.: EMEA/H/C/002213. (EMA/CHMP/557664/2011)". Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf (Acceso: diciembre 2012).
37. Davies MA, Liu P, McIntyre S, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011;117:1687-96.
38. Barzey V, Atkins MB, Garrison LP, et al. Ipilimumab in 2nd line treatment of patients with advanced melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ* 2013;16(2):202-12.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence. Special Health Authority. Update report on the application of the "end-of-life" supplementary advice in health technology appraisals. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf> (Acceso: diciembre 2012).
40. Berrocal A, Lopez-Martin JA, Arance AM, et al. Spanish experience with the ipilimumab Expanded Access Program. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(15 May Suppl);e19023.

Páginas web consultadas:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.es>
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD): <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

- Cochrane Library: <http://www.thecochranelibrary.com/>
- European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP): <http://www.encepp.eu/index.html>
- Grupo GENESIS-SEFH: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/>
- Instituto Nacional del Estadística (INE): <http://www.ine.es>
- National Institute of Clinical Excellence (NICE): <http://www.nice.org.uk/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <http://www.nccn.org/index.asp>
- Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA): <http://www.inahta.net/>
- Registro Español de Melanoma Cutáneo: http://www.registromelanoma.es/v_portal/apartados/apartado.asp?te=18
- Trip Database: <http://www.tripdatabase.com/>
- U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov/>

Otras fuentes de información:

- Información confidencial aportada por el fabricante

Estudio	Hodi et al. 2010^{20,29,30} MDX010-20				
	Nº de centros / Localización: 125 centros en 13 países / Norteamérica, Sudamérica, Europa y África				
	Financiación: Medarex y Bristol-Myers Squibb				
	Diseño: ECA fase III, controlado por placebo, doble ciego, multicéntrico				
	Periodo de estudio: septiembre 2004-agosto 2008				
Seguimiento: máximo 55 meses (media: 21,0 meses en el grupo ipilimumab+gp100; 27,8 meses en el grupo ipilimumab solo y 17,2 meses en el grupo gp100 solo)					
Población	Tamaño muestral: 676 Sexo: 59,3 % hombres Edad media: 56,2 años Criterios de inclusión: Diagnóstico de melanoma irreseccable grado III o IV pretratado con uno o más de los siguientes tratamientos: dacarbazina, temozolomida, fotemustina, carboplatino o interleukina-2; edad \geq 18 años; esperanza de vida de al menos 4 meses; ECOG \leq 1; HLA-A*0201 positivo; función hepática, renal y hematología normales; sin tratamiento sistémico al menos en los 28 días previos Criterios de exclusión: Otro cáncer del cual el paciente esté libre de enfermedad un periodo inferior a 5 años (excepto carcinoma escamosos de células basales tratado y curado, cáncer superficial de vejiga, o carcinoma in situ de cérvix, mama o vejiga tratado); melanoma ocular primario; melanoma primario del sistema nervioso central (SNC) o metástasis cerebrales activas; tratamiento previo con anticuerpos anti-CTLA-4 o vacunas para el cáncer; enfermedad autoinmune; embarazo o lactancia; tratamiento concomitante con terapias quimioterápicas no citadas o agentes inmunosupresores; empleo prolongado de glucocorticoides sistémicos				
Brazos	Intervención[†]	N inicial	N final	Pérdidas (%)	
	Ipilimumab (3 mg/kg, cada 3 semanas hasta 4 dosis) + gp100 (2 mg del péptido A y 2 mg del péptido B cada 3 semanas hasta 4 dosis)	403	533 [#]	21,1	
	Ipilimumab (3 mg/kg cada 3 semanas hasta 4 dosis) + placebo de gp100	137			
	gp100 + placebo de Ipilimumab	136			
Resultados					
Variable principal	Ipilimumab + gp100 N=403	Ipilimumab solo N=137	gp100 solo N=136	HR (IC 95 %)	P
SG (mediana), meses (IC 95 %)	10,0 (8,5-11,5)	10,1 (8,0-13,8)	6,4 (5,5-8,7)	0,68* (0,55-0,85)	<0,001*
				0,66** (0,51-0,87)	0,003**
				1,04*** (0,83-1,30)	0,76***
Variables secundarias	Ipilimumab + gp100 N=403	Ipilimumab solo N=137	gp100 solo N=136	NNT Ipilimumab+gp100 vs gp100	NNT Ipilimumab vs gp100
SG a los 12 meses (%)	43,6	45,6	25,3	6	5
SG a los 18 meses (%)	30,0	33,2	16,3	7	6
SG a los 24 meses (%)	21,6	23,5	13,7	13	10
Nº pacientes que recibieron las 4 dosis, n (%)	242 (60,0)	88 (64,2)	78 (57,4)		
Reducción del riesgo de progresión (%)	19*	-	-	HR 0,81	p<0,05
	-	36**	-	HR 0,64	p<0,001
Supervivencia sin	2,76	2,86	2,76		-

Ipilimumab en el tratamiento del melanoma metastático avanzado

progresión, meses (IC 95%)	(2,73-2,79)	(2,76-3,02)	(2,73-2-83)							
Mejor respuesta global, % (IC 95%)	5,7 (3,7-8,4)	10,9 (6,3-17,4)	1,5 (0,2-5,2)	0,04*						
				0,001**						
				0,04***						
Control global de la enfermedad, % (IC 95%)	20,1 (16,3-24,3)	28,5 (21,1-36,8)	11,0 (6,3-17,5)	0,02*						
				<0,001**						
				0,04						
Duración respuesta media, meses (IC 95%)	11,5 (5,4-NR)	NA (28,1-NR)	NA (2,0-NR)	-						
Nº total muertes al final del seguimiento	306 (75,93 %)	100 (72,99 %)	119 (87,50 %)	0,004* 0,003** 0,492***						
Efectos adversos ^{††}	Ipilimumab + gp100 (N=380)			Ipilimumab (N=131)			gp100 (N=132)			
	Todos	G 3	G 4	Todos	G 3	G 4	Todos	G 3	G 4	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Cualquiera	338(88,9)	62(16,3)	4(1,1)	105(80,2)	25(19,1)	5(3,8)	104(78,8)	15(11,4)	0	
Gastro-intestinales	Diarrea	146(38,4)	16(4,2)	1(0,3)	43(32,8)	7(5,3)	0	26(19,7)	1(0,8)	0
	Nauseas	129(33,9)	5(1,3)	1(0,3)	46(35,1)	3(2,3)	0	229(22)	3(2,3)	0
	Estreñimiento	81(21,3)	3(0,8)	0	27(20,6)	3(2,3)	0	34(25,8)	1(0,8)	0
	Vómitos	75(19,7)	6(1,6)	1(0,3)	31(23,7)	3(2,3)	0	29(22)	3(2,3)	0
	Dolor abdominal	67(17,6)	6(1,6)	0	20(15,3)	2(1,5)	0	2(16,7)	6(4,5)	1(0,8)
Otros	Fatiga	137(36,1)	19(5)	0	55(42)	9(6,9)	0	41(31,1)	4(3)	0
	Anorexia	88(23,2)	5(1,3)	1(0,3)	35(26,7)	2(1,5)	0	29(22)	3(2,3)	1(0,8)
	Pirexia	78(20,5)	2(0,5)	0	16(12,2)	0	0	23(17,4)	2(1,5)	0
	Cefalea	65(17,1)	4(1,1)	0	19(14,5)	3(2,3)	0	19(14,4)	3(2,3)	0
	Tos	55(14,5)	1(0,3)	0	21(16)	0	0	18(13,6)	0	0
	Disnea	46(12,1)	12(3,2)	2(0,5)	19(14,5)	4(3,1)	1(0,8)	25(18,9)	6(4,5)	0
	Anemia	41(10,8)	11(2,9)	0	15(11,5)	4(3,1)	0	23(17,4)	11(8,3)	0
Inmuno-relacionados	Cualquiera	221(58,2)	37(9,7)	2(0,5)	80(61,1)	16(12,2)	3(2,3)	42(31,8)	4(3)	0
	Dermatológicas:	152(40)	8(2,1)	1(0,3)	57(43,5)	2(1,5)	0	22(16,7)	0	0
	Prurito	67(17,6)	1(0,3)	0	32(24,4)	0	0	14(10,6)	0	0
	Erupción	67(17,6)	5(1,3)	0	25(19,1)	1(0,8)	0	6(4,5)	0	0
	Vitiligo	14(3,7)	0	0	3(2,3)	0	0	1(0,8)	0	0
	Gastrointestinales:	122(32,1)	20(5,3)	2(0,5)	38(29)	10(7,6)	0	19(14,4)	1(0,8)	0
	Diarrea	115(30,3)	14(3,7)	0	36(27,5)	6(4,6)	0	18(13,6)	1(0,8)	0
	Colitis	20(5,3)	11(2,9)	1(0,3)	10(7,6)	7(5,3)	0	1(0,8)	0	0
	Endocrinas:	15(3,9)	4(1,1)	0	10(7,6)	3(2,3)	2(1,5)	2(1,5)	0	0
	Hipotiroidismo	6(1,6)	1(0,3)	0	2(1,5)	0	0	2(1,5)	0	0
	Hipopituitarismo	3(0,8)	2(0,5)	0	3(2,3)	1(0,8)	1(0,8)	0	0	0
	Hipofisitis	2(0,5)	2(0,5)	0	2(1,5)	2(1,5)	0	0	0	0
	Insufic. adrenal	3(0,8)	2(0,5)	0	2(1,5)	0	0	0	0	0

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; SG: supervivencia global
[#] 33 pacientes no recibieron ninguno de los tratamientos ensayados y 110 no tenían evaluación tumoral basal o a las 12 semanas (o ambas)
* comparando ipilimumab+gp100 vs gp100
** comparando ipilimumab vs gp100
*** comparando ipilimumab+gp100 vs IP
[†] a los pacientes con enfermedad estable durante 3 meses después de finalizadas las 4 dosis, respuesta parcial o completa confirmada se les ofreció seguir con la terapia (reinducción) asignada
^{††} clasificados según los criterios CTCAE del National Cancer Institute

Estudio	Robert et al. 2011²¹ CA184-024
	Nº de centros / Localización: 143 /Norteamérica, Sudamérica, Europa, Australia, Sudáfrica
	Financiación: Bristol-Myers Squibb
	Diseño: ECA fase III, controlado por placebo, doble ciego, multicéntrico
	Periodo de estudio: agosto 2006-enero 2008
	Seguimiento: 54 meses

Población	Tamaño muestral: 502												
	Sexo (% hombres): Grupo ipilimumab+dacarbazina: 60,8; Grupo placebo+dacarbazina: 59,1												
Brazos	Edad media (años): Grupo ipilimumab+dacarbazina: 57,5; Grupo placebo+dacarbazina: 56,4												
	Criterios de inclusión: Diagnóstico de melanoma grado III (irreseccable) o IV con lesiones medibles, sin tratamiento previo; edad \geq 18 años; esperanza de vida de al menos 4 meses; ECOG \leq 1												
Intervención[†]	Criterios de exclusión: Tratamiento previo de las metástasis (excepto tratamiento adyuvante); melanoma ocular o mucoso primario; enfermedad autoinmune; metástasis en SNC; tratamiento concomitante con inmunosupresores o glucocorticoides sistémicos un periodo prolongado												
	N inicial	N final	Pérdidas (%)										
Ipilimumab 10 mg/kg + dacarbazina 850 mg/m ² cada 3 semanas (total: 4 dosis) seguido de dacarbazina sola cada 3 semanas hasta semana 22		250	247	1,2									
Dacarbazina (850 mg/m ²) + placebo cada 3 semanas (total: 4 dosis) seguido de dacarbazina sola cada 3 semanas hasta la semana 22		252	251	0,4									
Resultados													
Variable principal	Ipilimumab+dacarbazina N=250	Dacarbazina+placebo N=252	HR (IC 95 %)	P									
SG (mediana), meses (IC 95%)	11,2 (9,4-13,6)	9,1 (7,8-10,5)	0,72 (0,59-0,87)	<0,001									
SG al año, % (IC 95%)	47,3 (41,0-53,6)	36,6 (30,4-42,4)											
SG a los 2 años, % (IC 95%)	28,5 (22,9-34,2)	17,9 (13,3-22,8)											
SG a los 3 años, % (IC 95%)	20,8 (15,7-26,1)	12,2 (8,2-16,5)											
Variables secundarias													
Reducción riesgo de progresión, %	24		0,76	0,006									
Mejor respuesta global, n (%)	38 (15,2)	26 (10,3)		0,09									
Control de la enfermedad, n (%)	83 (33,2)	76 (30,2)		0,41									
Duración respuesta, meses (IC 95%)	19,3 (12,1-26,1)	8,1 (5,19-19,8)		0,03									
Efectos adversos^{††}	Ipilimumab + Dacarbazina (N=247)				Dacarbazina + Placebo (N=251)								
	Todos		G 3		G 4		Todos		G 3		G 4		
Todos los eventos, independientemente de su causa	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
	Cualquiera	244	98,8	99	40,1	40	16,2	236	94	45	17,9	24	9,6
	Gastrointestinal: Diarrea	90	36,4	10	4	0	-	62	24,7	0	-	0	-
	Dermatológicas:												
	Prurito	73	29,6	5	2	0	-	22	8,8	0	-	0	-
	Erupción	61	24,7	3	1,2	0	-	17	6,8	0	-	0	-
	Hepáticas:												
	Incremento de ALT	82	33,2	40	16,2	14	5,7	14	5,6	2	0,8	0	-
	Incremento de AST	72	29,1	36	14,6	9	3,6	14	5,6	3	1,2	0	-
	Otros:												
	Pirexia	91	36,8	0	-	0	-	23	9,2	0	-	0	-
	Escalofríos	28	11,3	0	-	0	-	10	4	0	-	0	-
	Pérdida de peso	27	10,9	1	0,4	0	-	13	5,2	1	0,4	0	-
Eventos inmuno-relacionados	Cualquiera	192	77,7	78	31,6	25	10,1	96	38,2	8	3,2	7	2,8
	Dermatológicas:												
	Prurito	66	26,7	5	2	0	-	15	6	0	-	0	-
	Erupción	55	22,3	3	1,2	0	-	12	4,8	0	-	0	-
	Gastrointestinal:												
	Diarrea	81	32,8	20	4	0	-	40	15,9	0	-	0	-
	Colitis	11	4,5	4	1,6	1	0,4	0	-	0	-	0	-
	Hepáticas:												
	Incremento de ALT	72	29,1	37	15	14	5,7	11	4,4	2	0,8	0	-
	Incremento de AST	66	26,7	34	13,8	9	3,6	8	3,2	1	0,4	0	-
Hepatitis	4	1,6	3	1,2	0	-	0	-	0	-	0	-	

ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global
 † los pacientes con enfermedad estable o una respuesta objetiva y sin efectos adversos limitantes de la dosis fueron elegibles para una fase de mantenimiento con Ipilimumab o placebo cada 12 semanas hasta progresión de la enfermedad, desarrollo de efectos tóxicos o fin del estudio
 †† clasificados según los criterios CTCAE del National Cancer Institute

Estudio	Margolli et al. 2010^{19,27}	
	Nº de centros / Localización: 10 / EE.UU.	
	Financiación: Bristol-Myers Squibb	
	Diseño: Estudio abierto fase II con dos cohortes paralelas	
	Periodo de estudio: julio 2008-junio 2009	
	Seguimiento: 12 meses	
Cohorte A	<p>Tamaño muestral: 51 Perdidas, n (%): 36 (70,6) Sexo (% hombres): 65 Edad media (rango): 59 años (33-79) Criterios de inclusión: edad > 16 años; melanoma metastático histológicamente diagnosticado; metástasis cerebral de 0,5-3cm de diámetro, o dos lesiones medibles mayores de 0,3 cm visibles o por contraste RMI, o ambas; neurologicamente asintomáticos; no haber recibido tratamiento con corticosteroides sistémicos en los 10 días anteriores al inicio del tratamiento con ipilimumab; ECOG ≤ 1; haber pasado al menos 28 días desde el último tratamiento sistémico; radioterapia localizada previa y la radiación de cerebro entero terminada al menos 14 días antes de empezar tratamiento con ipilimumab Criterios de exclusión: enfermedad autoinmune activa; haber recibido previamente tratamiento con otros anticuerpos inmunomoduladores (por ejemplo, otros agentes anti-CTLA-4, anti-PD-1 o PD-L1; anti-CD40 o anti-OX40 agonísticos; o anti-CD137)</p>	
Cohorte B	<p>Tamaño muestral: 21 Perdidas, n (%): 16 (76,2) Sexo (% hombres): 52 Edad media (rango): 57 años (30-74) Criterios de inclusión: edad > 16 años; melanoma metastático histológicamente diagnosticado; metástasis cerebral de 0,5-3 cm de diámetro, o dos lesiones medibles mayores de 0,3 cm visibles o por contraste RMI, o ambas; neurologicamente sintomáticos; con tratamiento concurrente con corticoesteroides sistémicos para el control de los síntomas relacionados con la metástasis cerebral o del edema; ECOG ≤ 1; haber pasado al menos 28 días desde el último tratamiento sistémico; radioterapia localizada previa y la radiación de cerebro entero terminada al menos 14 días antes de empezar tratamiento con ipilimumab Criterios de exclusión: enfermedad autoinmune activa; haber recibido previamente tratamiento con otros anticuerpos inmunomoduladores (por ejemplo, otros agentes anti-CTLA-4, anti-PD-1 o PD-L1; anti-CD40 o anti-OX40 agonísticos; o anti-CD137)</p>	
Intervención	<p>1 dosis de 10 mg / kg de ipilimumab intravenoso cada 3 semanas con un total de cuatro dosis (semanas 1, 4, 7, y 10, tratamiento de inducción). Los pacientes clínicamente estables a las 24 semanas eran elegibles para continuar con el tratamiento con ipilimumab 10 mg/kg cada 12 semanas (tratamiento de mantenimiento). El tratamiento se continuó hasta que hubo progresión de la carga tumoral global (cerebro y lesiones no del SNC), medida con criterios de respuesta inmune-relacionados (RICR), reacción adversa que requiriese la interrupción del tratamiento, deterioro clínico (por protocolo) o revocación del consentimiento</p>	
Resultados		
Variable principal	Cohorte A (N=51)	Cohorte B (N=21)
Control global de la enfermedad, n (% , IC 95%)	9 (18 % , 8-31)	1 (5 % , 0,1-24)
Control de la enfermedad SNC, n (% , IC 95%)	12 (24 % , 13-38)	2 (10 % , 1-30)
Control de la enfermedad no-SNC	14 (27 % , 16-42)	1 (5 % , 0,1-24)

Ipilimumab en el tratamiento del melanoma metastático avanzado

Variables secundarias													
Respuesta objetiva global, n (% , IC 95%)		5 (10 % , 3-21)		1 (5 % , 0,1-24)									
Respuesta objetiva SNC, n (% , IC 95%)		8 (16 % , 7-29)		1 (5 % , 0,1-24)									
Respuesta objetiva no-SNC, n (% , IC 95%)		7 (14 % , 6-26)		1 (5 % , 0,1-24)									
SG (mediana), meses (IC 95%)		7,0 (4,1 - 10,8)		3,7 (1,6 - 7,3)									
Supervivencia sin progresión global (mediana), meses (IC 95%)		1,4 (1,2 - 2,6)		1,2 (1,2 - 1,3)									
Supervivencia sin progresión SNC (mediana), meses (IC 95%)		1,5 (1,2 - 2,5)		1,2 (1,2 - 1,3)									
Supervivencia sin progresión no-SNC (mediana), meses (IC 95%)		2,6 (1,3 - 4,1)		1,3 (1,2 - 2,5)									
Efectos adversos [†]		Cohorte A (N=51)						Cohorte B (N=21)					
		Todos		G 3		G 4		Todos		G 3		G 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cualquiera	Diarrea	25	49	6	12	0	-	9	43	0	-	0	-
	Nauseas	22	43	3	6	0	-	4	19	0	-	0	-
	Vómitos	13	25	3	6	0	-	1	5	0	-	0	-
	Estreñimientos	8	16	0	-	0	--	4	19	0	-	0	-
	Fatiga	28	55	6	12	0	-	12	57	1	5	0	-
	Edema (periférico)	4	8	1	2	0	-	5	24	0	-	0	-
	Dolor de cabeza	18	35	2	4	0	-	6	29	0	-	0	-
	Mareo	11	22	0	-	0	-	2	10	0	-	0	-
	Erupción	19	37	1	2	0	-	7	33	1	5	0	-
	Prurito	16	31	0	-	0	-	6	29	0	-	0	-
	Disminución apetito	14	27	2	4	0	-	4	19	0	-	0	-
	Deshidratación	5	10	2	4	0	-	4	19	2	10	0	-
	Hiper glucemia	4	8	2	4	0	-	4	19	2	10	0	-
	Dolor de espalda	8	16	0	-	0	-	4	19	1	5	0	-
	Tos	11	22	0	-	0	-	2	10	0	-	0	-
	Incremento de AST	4	8	1	2	0	-	4	19	2	10	0	-
Estado de confusión	9	18	1	2	1	2	3	14	1	5	1	5	
Insomnio	8	16	0	-	0	-	4	19	0	-	0	-	
Inmuno-relacionados	Diarrea	22	43	6	12	0	-	8	38	0	-	0	-
	Erupción	17	33	1	2	0	-	6	29	1	5	0	-
	Prurito	16	31	0	-	0	-	5	24	0	-	0	-
	Incremento de AST	3	6	0	-	0	-	4	19	2	10	0	-
Relacionados con SNC	Dolor de cabeza	18	35	2	4	0	-	6	29	0	-	0	-
	Mareo	11	22	0	-	0	-	2	10	0	-	0	-

AST: Aspartato Aminotransferasa; SNC: Sistema Nervioso Central
[†] clasificados según los criterios CTCAE del National Cancer Institute