



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **IPILIMUMAB EN SEGUNDA LÍNEA DE MELANOMA AVANZADO**

Introducción

Aunque la mayor parte de los melanomas se localizan en la piel, el melanoma no es exclusivamente un cáncer de piel, puede darse a nivel ocular, de mucosas y en otras localizaciones. Su incidencia oscila según el país que se considere, en España la tasa ajustada de incidencia es de 5,85 por cada 100.000 habitantes año, mayor que la media de Europa. La mediana de edad al diagnóstico es de 57 años. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua. Este incremento afecta a todas las edades. Aproximadamente un 40% de los pacientes con melanoma desarrollan un estadio avanzado de la enfermedad (III o IV). La mediana de supervivencia en pacientes con melanoma avanzado que han recibido tratamiento de primera línea es de 7 meses. El melanoma recurrente es resistente a la mayoría de la terapia sistémica y no se ha estandarizado una terapia de segunda línea. En pacientes con mutación BRAF, los últimos resultados sugieren que ipilimumab es efectivo después del tratamiento con vemurafenib.

PROPUESTA DE INCLUSIÓN: ipilimumab (Yervoy®) en segunda línea de melanoma avanzado

Indicación formalmente aprobada: ipilimumab (Yervoy®) está indicado en el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastático) en adultos que han recibido tratamiento previo. 13/7/2011.

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC):

En segunda línea de tratamiento el ensayo clínico pivotal MDX-010-20 que es un fase III, doble ciego con tres ramas y aleatorización 3:1:1: ipilimumab+vacuna gp, ipilimumab+placebo, vacuna gp+placebo. Todos los pacientes tenían el aplotipo HLA-A*0201. El tratamiento establecido fue de 4 ciclos, un ciclo cada 3 semanas. Se publicó un subestudio de este ensayo para evaluar calidad de vida, en el que se planteaba la posibilidad de re-inducción en pacientes que progresaban tras los tres meses de tratamiento, o con una respuesta completa o parcial.

El estudio CA184-024 se hizo en primera línea de tratamiento de melanoma metastático. Es un estudio con diseño doble ciego en el que se evalúa la supervivencia global y en el que se comparó dacarbazina + placebo frente a dacarbazina + ipilimumab durante 4 ciclos y posteriormente dacarbazina cada 3 semanas hasta la semana 22.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **IPILIMUMAB EN SEGUNDA LÍNEA DE MELANOMA AVANZADO**

EC Pivotal MDX-010-20

Se incluyeron 676 pacientes con melanoma irresecable grado III o IV que había progresado con quimioterapia o interleukina 2, con ECOG 0-1 y esperanza de vida de al menos 4 meses, con función hepática, renal y hematológica normales. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales sin tratar. El tratamiento establecido fue una administración cada 3 semanas durante 4 ciclos de ipilimumab+vacuna gp o ipilimumab+placebo o vacuna gp+placebo. El parámetro primario de valoración fue la supervivencia global en meses, que fue de 10 meses para el grupo con ipilimumab+vacuna gp, de 10,1 meses para el grupo con ipilimumab+placebo, y de 6,4 meses para el grupo con vacuna gp+placebo.

Una de las variables secundarias fue el porcentaje de pacientes que completaron las 4 dosis: 60%, 64,2% y 57,4% respectivamente en cada grupo de tratamiento. La causa más frecuente de abandono fue la progresión de la enfermedad. El protocolo limitaba la entrada al ensayo a pacientes HLA-A*0201 positivos ya que el uso de la vacuna gp100 está específicamente enfocado hacia este grupo de población. En un análisis retrospectivo posterior se compararon pacientes HLA-A*0201 positivos y negativos, obteniendo una actividad similar del fármaco independiente del tipo de HLA.

Subestudio del pivotal MDX-010-20 que evalúa calidad de vida

Se mide la calidad de vida con el cuestionario EORTC QLQ-C30 de los 676 pacientes del EC pivotal a las 12 semanas de tratamiento. Las diferencias entre los tres grupos no fueron estadísticamente significativas, salvo en el síntoma estreñimiento que fue mayor para vacuna gp que para ipilimumab solo o asociado a vacuna gp.

Estudio CA184-024 en primera línea.

Incluyó 502 pacientes. La supervivencia global fue 11,2 meses en el grupo de dacarbazina + ipilimumab, frente a 9,1 meses en dacarbazina + placebo, con significación estadística. El uso de ipilimumab en primera línea no tiene indicación en ficha técnica, por lo que no es objeto de evaluación

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario de **eficacia:**

En los pacientes del EC pivotal MDX-010-20 la supervivencia global fue de 10 meses en ambos grupos tratados con ipilimumab frente a 6,4 meses en el grupo placebo + vacuna gp, es decir un beneficio de 3,6 meses.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **IPILIMUMAB EN SEGUNDA
LÍNEA DE MELANOMA AVANZADO**

- Criterio primario de **seguridad**:

Ipilimumab potencia la respuesta inmune, lo que provoca numerosas reacciones adversas. El 80% de los pacientes tratados con ipilimumab desarrolla reacciones adversas y el 15% reacciones adversas graves. Pueden implicar al sistema gastrointestinal, hígado, piel, sistema nervioso, sistema endocrino y otros órganos. Estas reacciones son acumulativas, dosis dependientes y normalmente se inician de manera rápida. La mayoría se producen durante el periodo de inducción, aunque en algún caso pueden aparecer meses después de la última dosis. El manejo de las reacciones adversas puede exigir la suspensión de una dosis o de la totalidad del tratamiento.

- Criterio secundario de **conveniencia**:

Ipilimumab se administra por vía intravenosa durante 90 minutos.

- Criterio secundario de **coste**:

El coste del tratamiento completo para un paciente de 70 kg, correspondiente a 4 ciclos, es de 81.770 €, a precio notificado. Ipilimumab tiene precio financiado por lo que el coste real es menor. El coste incremental por AVAC estimado para ipilimumab frente al mejor cuidado de soporte es de 68.276 €.



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **IPILIMUMAB EN SEGUNDA
LÍNEA DE MELANOMA AVANZADO**

DECISIÓN ADOPTADA:

IPILIMUMAB (YERVOY®) PARA TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA DE MELANOMA AVANZADO

Categoría D-2: SE INCLUYE en la GFT CON RECOMENDACIONES ESPECIFICAS Y CON COMPROMISO DE REEVALUACIÓN.

Exclusivamente para pacientes con:

- progresión a quimioterapia o a IL 2, y
- ECOG 0-1, y
- enfermedad lentamente progresiva.

Se excluyen pacientes con:

- mala función hepática, renal o hematológica,
- metástasis cerebrales activas sintomáticas que requieren corticoides, o
- enfermedad autoinmune grave.

Los escasos datos disponibles **no permiten avalar el uso de ipilimumab en ciclos de reinducción más allá de los 4 ciclos iniciales** establecidos en la ficha técnica.

Comisión de Uso Racional de Medicamentos de Asturias:

José María Fernández Rodríguez, Ana Isabel Iglesias Carbajo, José Miguel Brea Corral, Victoriano Cárcaba Fernández, José Fernández Díaz, Roberto Fernández Martínez, Ana Isabel García Rogada, Begoña Martínez Argüelles, Gracia M^a Modroño Riaño, Tania Rubio Alfonso, Teresa Sómer Martínez, Adolfo Suárez González, José Antonio Tarrazo Suárez, Manuel Valledor Méndez, Lucía Velasco Rocés.

Basado en el Informe:

IPILIMUMAB: Velasco L, Zapico I. en melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) (informe para la CEMAI). Fecha: Diciembre 2014.