



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	IPILIMUMAB
Nombre comercial y presentaciones:	▲ YERVOY (Bristol Myers Squibb Pharma) Vial 50 mg/10 ml; PVL – 7,5 % + 4 % (IVA) = 4.250 € Vial 200 mg/40 ml; PVL – 7,5 % + 4 % (IVA) = 17.000 €
Condiciones de dispensación:	Uso hospitalario
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMA
Fecha de autorización EMA:	19/07/2011
Código ATC:	L01XC11
Excipientes de declaración obligatoria:	Tris hidrocloreuro, cloruro sódico, manitol, ácido pentético, polisorbato 80, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, agua para inyección.
Conservación:	Nevera

INTRODUCCIÓN ^{1, 2, 4}

El melanoma es un tumor maligno procedente de los melanocitos. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95 %) y, menos frecuentemente (5 %), en mucosas (oral o genital), retina y meninges. Un 3 % de los pacientes desarrollan melanomas ocultos (enfermedad metastásica sin evidencia de tumor primario).

El melanoma representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable del 80 % de las muertes. En los últimos años ha existido un crecimiento exponencial de los casos. En España, la tasa ajustada de incidencia de melanoma en varones es de 5,85 por 100.000 habitantes, y es una de las neoplasias que ha experimentado un mayor incremento, junto con los cánceres de hígado y tiroides.

El pronóstico del melanoma depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico; en general, el pronóstico es excelente para el tumor localizado ≤ 1 cm de grosor, con una supervivencia a cinco años mayor del 90 %, mientras que la supervivencia a largo plazo es menor del 10 % para pacientes con melanoma metastásico, con una supervivencia media de 6-10 meses.

En el melanoma metastásico la respuesta a los tratamientos clásicos con dacarbazina o altas dosis de interleukina 2 oscila entre un 10-20 %, sin mejoría significativa en la supervivencia global o libre de enfermedad. La temozolamida o la fotemustina tampoco han demostrado un impacto significativo en la supervivencia global. En 2011 aparecen ipilimumab (IPI) y vemurafenib (ver informe CENMH nº 24) como fármacos capaces de prolongar la supervivencia global en el melanoma metastático. Vemurafenib en pacientes con mutación en el gen BRAF V600, mejoró la mediana de supervivencia global en 3,6 meses y la mediana de la supervivencia libre de progresión en 3,7 meses con respecto a dacarbazina.

INDICACIONES APROBADAS ³

Tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos que han recibido tratamiento anterior.

CONTRAINDICACIONES ³

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes

MECANISMO DE ACCIÓN ³

El antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador negativo de la activación de los linfocitos T. IPI es un potenciador de los linfocitos T, que bloquea específicamente la señal inhibitoria del CTLA-4, conduciendo a la activación y proliferación de los linfocitos T y a la infiltración de los tumores por linfocitos, lo que lleva a la muerte de las células tumorales. El mecanismo de acción de IPI es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T.

FARMACOCINÉTICA ^{3,4}

La mayoría de los datos farmacocinéticos de IPI fueron extraídos de análisis poblacionales llevados a cabo en un total de 498 pacientes con melanoma avanzado (estadios III o IV), que recibieron dosis de inducción de 0,3 a 10 mg/kg administradas una vez cada 3 semanas, con un total de 4 dosis. En este rango de dosis, IPI presenta una farmacocinética lineal bicompartmental con eliminación de primer orden.

Distribución

No se estudió la unión a proteínas plasmáticas de IPI. El volumen de distribución medio en el equilibrio es de 7,22 L, con un coeficiente de variación del 10,5 %. Se observó que la C_{max} , la C_{min} y el AUC de IPI eran proporcionales a la dosis dentro del rango examinado, y que con la administración repetida cada 3 semanas la acumulación sistémica era mínima. Se alcanzó el estado estacionario con la tercera dosis.

Metabolismo

No experimenta metabolismo por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de fármacos.

Eliminación

IPI presenta una semivida media de eliminación de 15 días (10-17) y un aclaramiento corporal total de 15,3 ml/h con un coeficiente de variación del 38,5 %. La eliminación aumentó con el peso corporal y nivel basal de lactato deshidrogenasa (LDH), pero no se precisó ajuste de dosis. No se encontró modificación del aclaramiento con edad (entre 26 y 86 años), sexo, función hepática, uso concomitante de budesonida, función renal (filtración glomerular ≥ 22 ml/min), estado funcional, presencia o no de HLA-A2*0201 o utilización previa de terapia anticancerosa sistémica.

No se han realizado estudios controlados para evaluar la farmacocinética de IPI en la población pediátrica o en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN ³

El régimen de inducción recomendado es de 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. Los pacientes deben recibir el régimen de inducción entero (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.

Se deben evaluar pruebas de función hepática (PFH) y pruebas de función tiroidea a nivel basal y antes de cada dosis de IPI. Además, durante el tratamiento se debe evaluar cualquier signo o síntoma que pueda corresponder a acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmunitario, como diarrea y colitis.

El manejo de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario podría exigir la omisión de una dosis o la suspensión definitiva del tratamiento y la instauración de tratamiento sistémico con dosis altas de corticoides o, en algunos casos, la adición de otro tratamiento inmunosupresor.

Omisión de una dosis planificada y/o suspensión definitiva del tratamiento

Existen situaciones en las que puede ser necesaria la omisión (y no recuperación) de una dosis planificada de IPI ^a o la suspensión definitiva del tratamiento.

Para decidir omitir (y no recuperar) una dosis se deberán tener en cuenta los pasos siguientes:

- 1) Omitir la dosis hasta que la reacción adversa remita hasta grado 1 o grado 0 (o vuelva al nivel basal).
- 2) Si se ha producido la resolución antes de la siguiente dosis programada, reanudar el tratamiento con la siguiente dosis programada.
- 3) Si no se ha producido la resolución antes de la siguiente dosis programada, seguir omitiendo las dosis hasta la resolución y después reanudar la pauta de tratamiento.
- 4) Suspender el tratamiento con IPI si no se resuelve hasta grado 1 o grado 0 o se vuelve al valor basal.

En caso de suspensión definitiva del tratamiento, el manejo de las reacciones adversas podría precisar también tratamiento sistémico con dosis altas de corticoides si se demuestra o se sospecha que estén relacionadas con el sistema inmunitario.

Las actuaciones a seguir en función de las reacciones adversas observadas son las siguientes:

1.- Reacciones adversas gastrointestinales	
Diarrea moderada o colitis, que no se controlan con tratamiento médico o que persisten (5-7 días) o recurrentes	Omitir una dosis
Síntomas graves (dolor abdominal, diarrea o colitis grado 3 ó 4 ^b , sangre en heces, hemorragia GI, perforación GI)	Suspender definitivamente
2.- Reacciones adversas hepáticas	
Elevaciones moderadas de las transaminasas (AST o ALT > 5 a ≤ 8 x LSN) o de la bilirrubina total (> 3 a ≤ 5 x LSN)	Omitir una dosis
Elevaciones intensas de las transaminasas (AST o ALT ≥ 8 x LSN), de la bilirrubina total (Bilirrubina total ≥ 5 x LSN) o síntomas de hepatotoxicidad	Suspender definitivamente
3.- Reacciones adversas dermatológicas	
Erupción cutánea moderada a grave (grado 3) o prurito generalizado / intenso independientemente de la etiología	Omitir una dosis
Erupción cutánea potencialmente mortal (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica) o prurito generalizado intenso que interfiere con las actividades de la vida diaria o requiere intervención médica	Suspender definitivamente
4.- Reacciones adversas endocrinas	
Reacciones adversas graves en las glándulas endocrinas, como hipofisitis o tiroiditis, que no se controlan adecuadamente con tratamiento hormonal sustitutivo o tratamiento inmunosupresor a dosis altas	Omitir una dosis
5.- Reacciones adversas neurológicas	
Neuropatía motora moderada (grado 2) inexplicada, debilidad muscular o neuropatía sensitiva que dura más de 4 días	Omitir una dosis
Neuropatía motora o sensitiva grave (grado 3 ó 4) de nueva aparición o con empeoramiento	Suspender definitivamente
6.- Otras reacciones adversas	
Otras reacciones adversas moderadas ^c	Omitir una dosis
Nefritis, neumonitis, pancreatitis, miocarditis no infecciosa; trastornos oculares relacionados con el sistema inmunitario de grado ≥ 2 que no responden al tratamiento inmunosupresor tópico; acontecimientos relacionados con el sistema inmunitario grado > 3 ^d	Suspender definitivamente

^a No se recomienda reducción de la dosis de IPI. Las dosis omitidas por una reacción adversa no se deben recuperar.

^b Los grados de toxicidad se determinan de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute. Versión 3.0 (NCI-CTCAE v3).

^c Cualquier otra reacción adversa en otro órgano o sistema que se considere relacionada con el sistema inmunitario debe calificarse de acuerdo con los CTCAE. La decisión acerca de si debe omitirse una dosis programada de IPI debe basarse en la gravedad.

^d Pacientes con endocrinopatía grave (de grado 3 ó 4) controlados con tratamiento hormonal sustitutivo pueden continuar en tratamiento.

Forma de administración

El periodo de perfusión recomendado es de 90 minutos. IPI puede ser administrado sin diluir o diluyendo los viales a concentraciones entre 1 y 4 mg/ml en cloruro sódico 0,9 % o glucosa 5 %. IPI no se debe administrar en bolo IV.

IPI no se debe administrar al mismo tiempo por la misma vía intravenosa con otros medicamentos, se empleará una vía de perfusión separada. Se recomienda utilizar un equipo de perfusión y un filtro en línea estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 a 1,2 mcm).

Estabilidad una vez preparada la dosis

Si no se usa inmediatamente, la solución para perfusión (no diluida o diluida entre 1 y 4 mg/ml) puede conservarse hasta 24 h en nevera.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: no se han notificado diferencias en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes. No es necesario un ajuste específico de la dosis en esta población.

Insuficiencia renal: no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con los resultados de farmacocinética de esta población, no es necesario un ajuste específico de la dosis en pacientes con disfunción renal leve a moderada.

Insuficiencia hepática: no se ha estudiado la seguridad y eficacia de IPI en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que se debe administrar con precaución en pacientes con niveles de transaminasas ≥ 5 x límite superior de la normalidad (LSN) o niveles de bilirrubina > 3 x LSN a nivel basal.

Población pediátrica: No se han establecido la eficacia y seguridad de IPI en menores de 18 años, por lo que no debe ser usado en esta franja de edad.

EFICACIA CLINICA ^{2-8, 10, 14-19}

El programa de desarrollo de IPI, en cuanto a la eficacia clínica, incluye un único estudio pivotal de fase III (MDX010-20), 7 estudios de fase I o II y un estudio de fase III en pacientes no tratados previamente. La mayoría de ellos se realizaron en pacientes con melanoma metastásico en estadio III/IV y emplearon un esquema de inducción con IPI de 4 dosis administradas cada 3 semanas (con excepción de uno de ellos, estudio MDX010-08, en el que IPI se administró cada 4 semanas). La dosis utilizada en 4 de esos estudios fue de 3 mg/Kg IV mientras que en 7 de ellos se administró 10 mg/Kg. En alguno de esos ensayos se utilizaron ambas dosis.

Estudio MDX010-20 (Estudio pivotal) (En pacientes pre-tratados)

Es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, realizado en 676 pacientes con melanoma irreseccable estadio III/IV que eran HLA-A* 0201 positivos y que habían sido tratados previamente; comparando IPI combinado con una vacuna peptídica para melanoma (gp100), IPI en monoterapia y gp100 en monoterapia.

El objetivo principal del estudio fue comparar la supervivencia global (SG) de los pacientes que recibían IPI + gp100 frente a gp100 en monoterapia.

En el Anexo 1, al final de este informe, se pueden ver los principales datos de este estudio en cuanto a diseño y objetivos; características de la población del estudio (incluyendo criterios de inclusión y exclusión); grupos y pautas de tratamiento; seguimiento de los pacientes; variables de medida de la eficacia y resultados obtenidos.

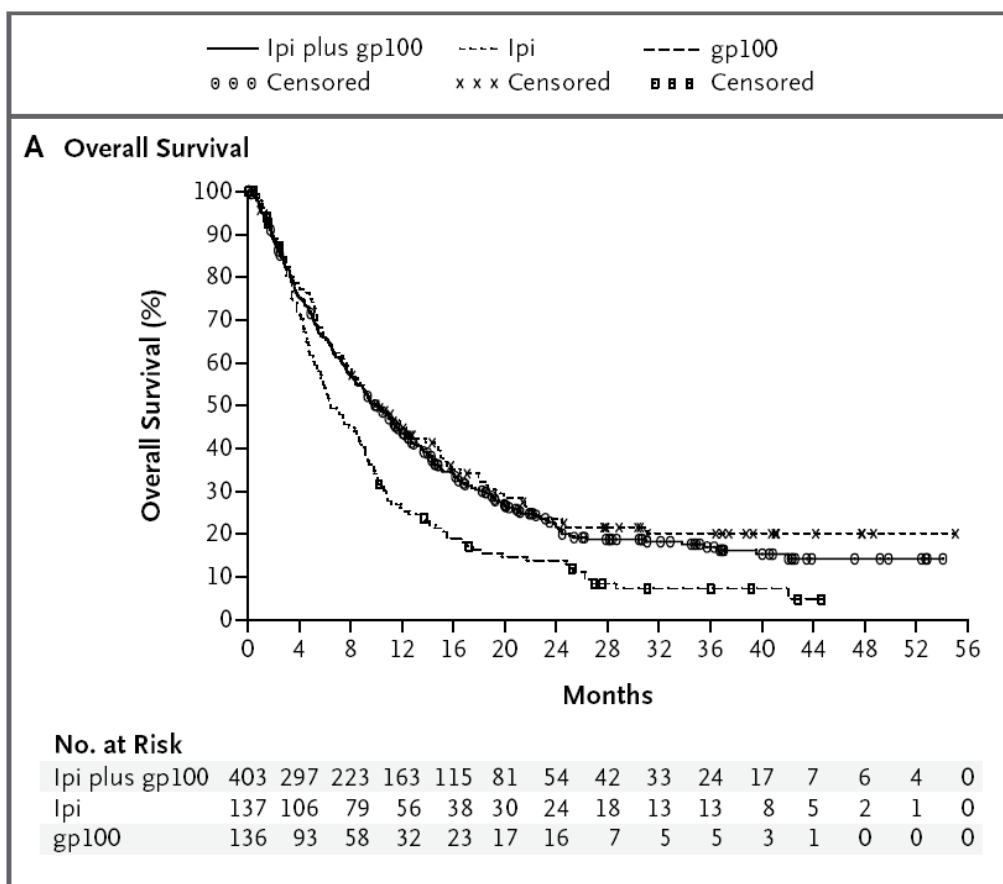
Las características basales de la población eran equilibradas entre los grupos del estudio.

Algunas cuestiones a comentar sobre este estudio son las siguientes:

- IPI ha mostrado en algunos ensayos clínicos actividad cuando se combina con otros agentes, incluyendo vacunas para el cáncer. Una de estas vacunas es gp100 que ha demostrado inducir respuestas inmunes pero tiene actividad antitumoral limitada. Los resultados de un estudio en el que gp100 parecía mejorar la eficacia de altas dosis de IL-2 llevaron a considerar que gp100 podía incrementar la respuesta a IPI cuando ambos se asociaban.
- Los criterios de selección de este estudio incluyen un status de HLA-A* 0201 positivo, en base al mecanismo de acción de gp100. Sin embargo, el mecanismo por el que IPI bloquea al CTLA-4 es independiente del status de HLA.
- Casi todos los pacientes incluidos en el estudio habían tenido previamente cirugía relacionada con el cáncer y todos habían recibido antes terapia sistémica. El 91,9 % de los pacientes habían recibido quimioterapia (dacarbacina, temozolamida, fotemustina y/o carboplatino) y un 22,6 % IL-2. Además, en los grupos de IPI habían recibido radioterapia un 43,8 % (en IPI + gp100) y un 38,2 % (en IPI solo) respectivamente.
- La variable primaria de eficacia elegida en un principio fue la Mejor Tasa de Respuesta Global (MTRG) pero se sustituyó por la SG para estar en la misma línea que otros estudios en melanoma metastásico. Como consecuencia de ello hubo que recalcular el tamaño muestral.
- El % de pacientes que completaron las 4 dosis del tratamiento de inducción fue del 60 % (IPI + gp100); 64,2 % (IPI solo) y 57,4 % (gp100 solo) respectivamente. La causa más frecuente de los abandonos del tratamiento fue la progresión de la enfermedad.
- Los datos de **supervivencia global (SG)**, variable principal, se muestran en la tabla del Anexo 1 siendo los valores de la mediana, expresada en meses, de 10 meses (IPI + gp100); 10,1 meses (IPI en monoterapia) y 6,4 meses (gp100 en monoterapia). Las diferencias entre los dos grupos de IPI solo son estadísticamente significativas cuando se comparan con gp100. No hay diferencias significativas entre los dos grupos de IPI cuando se comparan entre sí.

El cálculo de las tasas de supervivencia se basaba en la estimación de Kaplan-Meier cuyas curvas se pueden ver representadas en la siguiente figura:

FIGURA. Supervivencia global (curva Kaplan-Meier) (población ITT)



Las tasas de supervivencia a los 12, 18 y 24 meses calculadas a partir de esta gráfica se muestran en la tabla siguiente:

TABLA. Supervivencia global a los 12, 18 y 24 meses							
Variable	IPI+gp100 (n = 403)	IPI solo (n = 137)	gp100 solo (n = 136)	IPI+gp100 vs gp100 RAR (IC95%)	IPI solo vs gp100 RAR (IC95%)	IPI+gp100 vs gp100 NNT	IPI solo vs gp100 NNT
SG a 12 meses (%)	43,6	45,6	25,3	17,9% (9-27)	20,3% (9-31)	6	5
SG a 18 meses (%)	30	33,2	16,3	16,1% (9-23)	16,7% (7-27)	7	6
SG a 24 meses (%)	21,6	23,5	13,7	7,6% (0,5-15)	9,4% (0,2-18,6)	13	10

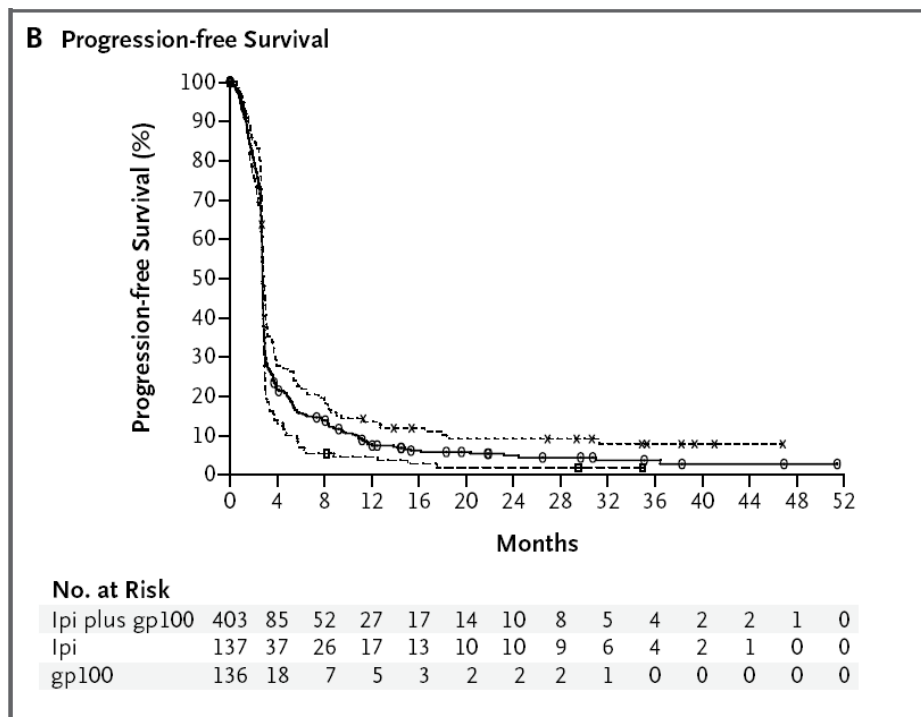
En el grupo de IPI en monoterapia es en el que se obtienen los mejores resultados en cuanto a las tasas de SG. La adición de gp100 no supuso ninguna ventaja.

- Este ensayo clínico muestra que IPI solo o combinado con gp100 mejora la SG cuando se compara con gp100 en monoterapia en pacientes con melanoma metastásico que han recibido tratamiento previo. Más de un 70 % de los pacientes tenían enfermedad en estadio M1c (presencia de metástasis viscerales) y más del 36 % tenían niveles elevados de LDH; ambos factores se asocian con una muy pobre supervivencia.
- En el caso de la **Mejor Tasa de Respuesta Global (MTRG)**, respuesta completa + respuesta parcial, los dos grupos de IPI muestran diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control (gp100 solo). Pero además el grupo de IPI en monoterapia obtiene una diferencia estadísticamente significativa frente al de IPI + gp100 (10,9 % vs 5,7 %, $p = 0,04$). En los 2 grupos de IPI se observaron mejorías en la respuesta incluso más allá de la semana 24, con cambios en algunos pacientes desde enfermedad en progresión a

enfermedad estable; de enfermedad estable a respuesta parcial e incluso desde respuesta parcial a respuesta completa.

- Los valores de la mediana (en meses) para la **supervivencia libre de progresión (SLP)** fueron similares entre los 3 grupos en el momento de la primera evaluación de la progresión (a las 12 semanas), después sí que existen diferencias entre los grupos. Esto se puede apreciar en la representación de las curvas de Kaplan-Meier de la figura siguiente:

FIGURA. Supervivencia libre de progresión (curva Kaplan-Meier) (población ITT)



- El grupo de IPI en monoterapia era el que obtenía una mayor **tasa de control de la enfermedad** (respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable) siendo del 28,5 % de los pacientes (en los grupos de IPI + gp100 y de gp100 en monoterapia era del 20,1 % y del 11,1 %, respectivamente). También en este caso las diferencias son estadísticamente significativas entre los grupos de IPI frente a gp100 e incluso entre el de IPI en monoterapia frente a IPI + gp100 (28,5 % vs 20,1 %, $p = 0,04$).
- En cuanto a la **duración de la respuesta** entre esos pacientes que habían conseguido un control de la enfermedad había algunos que mantenían una respuesta objetiva (respuesta completa o respuesta parcial) durante al menos 2 años. También en este caso el % de pacientes que mantenían una respuesta era mayor en el caso del grupo de IPI en monoterapia (60 %, mientras que con IPI + gp100 o gp100 en monoterapia era del 17,4 % y del 0 %, respectivamente).
- Se realizó un **análisis de subgrupos** para investigar si los resultados sobre la supervivencia global podían modificarse en alguno de los grupos de tratamiento con IPI en función de 5 categorías pre-especificadas: estadio de las metástasis; administración previa o no de IL-2; niveles séricos basales de LDH; edad y sexo. Los resultados obtenidos demuestran que los beneficios sobre la supervivencia global eran independientes de estos factores (con la excepción del caso de las mujeres mayores de 50 años en las que los datos eran limitados y no permitían extraer conclusiones). Los resultados del análisis de subgrupos se muestran en la siguiente figura.
- El protocolo del estudio contemplaba la posibilidad de que recibieran **tratamiento de reinducción** con el mismo tratamiento al que habían sido aleatorizados aquellos pacientes que 3 meses después del tratamiento de inducción habían permanecido con enfermedad estable o tenían una respuesta parcial o completa y que luego presentaban progresión de la enfermedad. Un total de 40 pacientes recibieron tratamiento de reinducción pero 8 de ellos fueron excluidos del análisis de eficacia (3 por violaciones mayores del protocolo y 5 por no cumplir los criterios de reinducción preestablecidos). En la siguiente tabla se muestran los resultados en estos pacientes. El número de pacientes sometidos a reinducción es muy limitado para poder extraer conclusiones.

TABLA. Resultados de la reinducción con Ipilimumab			
Referencia: Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363:711-23.			
	Ipilimumab + gp100 N=403	Ipilimumab solo N=137	gp100 solo N=136
Nº pacientes que recibieron reinducción	29	9	2
Nº pacientes evaluados	23	8	1
Respuesta completa	0	1 de 8 (12,5%)	0
Respuesta parcial	3 de 23 (13%)	2 de 8 (25%)	0
Enfermedad estable	12 de 23 (52,2%)	3 de 8 (37,5%)	0
Progresión de la enfermedad	8 de 23 (34,8%)	2 de 8 (25%)	1 de 1 (100%)

Estudio CA184024 (En pacientes naive)

Es un estudio de fase III cuyo objetivo principal es evaluar la supervivencia global (SG) en pacientes con melanoma irresecable o en estadio III o IV previamente no tratados. Las principales características y resultados de este ensayo clínico se muestran en la siguiente tabla.

TABLA. Resultados ensayo fase III con Ipilimumab más Dacarbazina en pacientes no tratados

Referencia: Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364:2517-26.

-Nº de pacientes: 502 pacientes aleatorizados ratio 1:1 (250 ipilimumab+dacarbazina, 252 dacarbazina+placebo)
 -Diseño: fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
 -Tratamiento grupo activo: Ipilimumab 10 mg/kg + dacarbazina 850 mg/m² cada 3 semanas un total de 4 dosis seguido de dacarbazina sola 850mg/m² cada 3 semanas hasta la semana 22.
 -Tratamiento grupo control: dacarbazina (850 mg/m²) + placebo cada 3 semanas un total de 4 dosis seguido de dacarbazina sola 850mg/m² cada 3 semanas hasta la semana 22.
 -Criterios de inclusión:
 1. Diagnóstico de melanoma irresecable grado III o IV con lesiones medibles, sin tratamiento previo.
 2. Edad ≥ 18 años
 3. Esperanza de vida de al menos 4 meses.
 4. ECOG ≤ 1
 -Criterios de exclusión:
 1. Tratamiento previo de las metástasis (excepto tratamiento adyuvante).
 2. Melanoma ocular o mucoso primario.
 3. Enfermedad autoinmune.
 4. Metástasis en sistema nervioso central (SNC).
 5. Tratamiento concomitante con inmunosupresores o glucocorticoides sistémicos un periodo prolongado.
 -Pérdidas: 3 en el grupo experimental y 1 en el grupo control.
 -Variable principal: supervivencia global
 -Variables secundarias: supervivencia libre de progresión, mejor respuesta global, control de la enfermedad (respuesta parcial, completa o enfermedad estable), duración de la respuesta y seguridad.
 -Tipo de análisis: análisis por intención de tratar. Todos los pacientes randomizados.

VARIABLE PRINCIPAL

Variable	Ipilimumab+dacarbazina N=250	Dacarbazina+placebo N=252	HR (IC 95%)	P
Supervivencia global (mediana), meses (IC 95%)	11,2 (9,4-13,6)	9,1 (7,8-10,5)	0,72 (0,59-0,87)	<0,001
Supervivencia global al año, % (IC 95%)	47,3 (41,0-53,6)	36,6 (30,4-42,4)		
Supervivencia global a los 2 años, % (IC 95%)	28,5 (22,9-34,2)	17,9 (13,3-22,8)		
Supervivencia global a los 3 años, % (IC 95%)	20,8 (15,7-26,1)	12,2 (8,2-16,5)		

VARIABLES SECUNDARIAS			
Variable	Ipilimumab+dacarbazina N=250	Dacarbazina+placebo N=252	p
Reducción del riesgo de progresión, %		24	HR 0,76 p 0,006
Mejor respuesta global, número (%)	38 (15,2)	26 (10,3)	0,09
Control de la enfermedad, número (%)	83 (33,2)	76 (30,2)	0,41
Duración de la respuesta, meses (IC 95%)	19,3 (12,1-26,1)	8,1 (5,19-19,8)	0,03
Los valores medios de supervivencia libre de progresión a las 12 semanas fueron similares, más adelante se separan las curvas de Kaplan-Meier.			

Algunas cuestiones acerca de este estudio son las siguientes:

- Los pacientes fueron estratificados en la aleatorización en función del estadio de las metástasis, del centro participante en el estudio y del valor de ECOG. En este ensayo los niveles séricos de LDH no afectaban a la selección.
- En este estudio los pacientes fueron incluidos sin realizar ningún test previo para verificar el estado de HLA-A* 0201 (positivo o negativo).
- Los tratamientos descritos en la tabla, en los dos grupos de tratamiento, corresponden a la *fase de inducción*. A la semana 24 los pacientes con enfermedad estable o una respuesta objetiva (parcial o completa) durante la fase de inducción y que no tenían efectos adversos dosis-limitante eran elegibles para iniciar una *fase de mantenimiento* con IPI o placebo a la misma dosis que en la fase de inducción administrado cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad, desarrollo de efectos tóxicos o fin del estudio.
- La razón más frecuente para discontinuar el medicamento del estudio fue la progresión de la enfermedad.
- Alguno de los pacientes del grupo que recibía IPI tenían mejoría en la respuesta (desde parcial a completa) incluso después de 6 meses.
- IPI a 10 mg/Kg asociado a dacarbazina muestra una diferencia estadísticamente significativa en la SG cuando se compara con dacarbazina sola en estos pacientes previamente no tratados. Más del 50% de los pacientes tenían metástasis en estadio M1c (viscerales), niveles séricos elevados de LDH o ambos lo que es asociado con pobre supervivencia.
- En este estudio se emplearon dosis de IPI (10 mg/Kg) muy superiores a las actualmente autorizadas (3 mg/Kg); tampoco las dosis de dacarbazina utilizadas son las habituales.
- Los resultados mostraron que la combinación IPI + dacarbazina mejoró de forma significativa la SG frente a dacarbazina sola, produciéndose además con esta asociación un incremento significativo en la incidencia de hepatotoxicidad.

Consideraciones sobre la eficacia clínica

- En el estudio realizado en pacientes pre-tratados (ensayo pivotal) se obtuvo una mejoría de la SG en los grupos de pacientes que recibían IPI. Esta mejoría es importante dado el muy pobre pronóstico de la SG en estos pacientes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de IPI (monoterapia vs combinado con gp100) en esta variable.
- Los resultados del estudio CA184024, en pacientes naive, apoyan los obtenidos en el estudio pivotal. La EMA consideró que, basándose en todos los datos disponibles, la eficacia de IPI en la indicación de tratamiento de melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos que han recibido terapia previa estaba suficientemente probada.
- Los datos de los análisis de supervivencia de los estudios MDX010-20 (pivotal) y CA184024 muestran el efecto beneficioso de IPI a largo plazo (1 y 2 años) sobre las tasas de supervivencia.
- En mujeres de edad superior a 50 años los datos que apoyan el beneficio de IPI sobre la SG son limitados, por eso la seguridad y eficacia de IPI en esas pacientes debe ser analizada en futuros ensayos clínicos, particularmente en aquellos en los que se realice una comparación entre dosis.
- Los pacientes con metástasis cerebrales activas o melanoma ocular fueron excluidos del estudio pivotal (pero en éste un 11 % de los pacientes tenían metástasis cerebrales no activas en el momento basal). Los resultados de un ensayo clínico de fase II (CA184042, *Weber JS, et al 2011*) donde se administraron dosis de IPI de 10 mg/Kg, sugieren que IPI puede ser efectivo frente a las metástasis cerebrales no activas. Dado su mecanismo de acción IPI tiene que cruzar la barrera hematoencefálica para poder ser efectivo en esos casos. En los pacientes que son tratados de esas metástasis con radioterapia, la barrera hematoencefálica puede estar alterada y en esa situación los linfocitos pueden migrar dentro del SNC y entonces IPI ser efectivo (cuestión que resulta dudosa en pacientes que no han sido tratados con radioterapia). Otros estudios de fase II también apuntan en ese sentido, que IPI sea eficaz en el tratamiento de las metástasis cerebrales, e incluso en uno de ellos (*Margolin K, et al. mayo 2012*) en el que se administra IPI, también a dosis de 10 mg/Kg, se comenta la posibilidad de que sea efectivo en metástasis cerebrales activas. No obstante, la interpretación de los datos procedentes de estudios de fase II debe ser hecha con precaución.

Por todo ello, la EMA considera que en la situación actual no hay una contraindicación absoluta para el tratamiento con IPI de estos pacientes con metástasis cerebrales. No hay datos acerca de la eficacia y seguridad de IPI en pacientes con melanoma ocular. Sin embargo, ha incluido en la información del producto que los pacientes con melanoma ocular, melanoma primario del SNC y metástasis cerebrales activas no fueron incluidos en el ensayo clínico pivotal.

- Teniendo en cuenta los resultados de los ensayos clínicos en los que se ha basado el desarrollo de IPI no está suficientemente claro si la dosis de 3 mg/Kg del estudio pivotal es la dosis óptima. Dadas las diferencias de diseño entre los estudios MDX010-20 (pivotal) y CA184024 los resultados de eficacia y seguridad con las dosis de 3 mg/Kg y 10 mg/Kg no son directamente comparables. Actualmente la dosis recomendada en su indicación autorizada es de 3 mg/Kg; sin embargo, se desconoce si con la dosis más alta de 10 mg/Kg los resultados serían mejores. Como condición para recibir la autorización de comercialización el laboratorio fabricante se ha comprometido a obtener más datos de eficacia (con la SG como variable principal) y seguridad en un estudio aleatorizado y comparativo de 3 mg/Kg frente a 10 mg/Kg en el tratamiento de melanoma avanzado.
- Una de las variables secundarias de eficacia en el ensayo pivotal fue la evaluación del impacto que tenía el uso de IPI en la Salud Relacionada con la Calidad de Vida (HRQoL), mediante la utilización de dos cuestionarios (QLC-C30 y el SF-36). Esa información aparece recogida en diversas fuentes (Informe EPAR de la EMA, NICE, Scottish Medicines Consortium, ...) pero no se hace referencia a ello en la publicación de dicho estudio pivotal. Desconocemos los resultados obtenidos sobre el impacto de IPI en la calidad de vida de los pacientes de ese ensayo pues no aparecen publicados en ninguna de las fuentes utilizadas para la elaboración de este informe.

SEGURIDAD ^{2,3}

1.- Reacciones adversas detectadas en el ensayo clínico pivotal

Más del 80 % de los pacientes incluidos en el estudio MDX010-20 sufrieron reacciones adversas, y éstas estuvieron relacionadas con el sistema inmunitario en el 60 % de los pacientes. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron diarrea (27,5-38,4 %), erupción (17,6-19,1 %), prurito (17,6-24,4 %), cansancio (36,1-42 %), náuseas (33,9-35,1 %), vómitos (19,7-23,7 %), disminución del apetito (23,2-26,7 %) y dolor abdominal (15,3-17,6 %). La mayoría fueron de leves a moderadas (grado 1 ó 2), y sólo en el 10 % de los pacientes se tuvo que suspender el tratamiento.

Hubo 14 muertes relacionadas con los medicamentos en estudio (2,1 %) de las que 7 se asociaron con efectos adversos inmunológicos (1 colitis grado 3 + septicemia, 4 perforaciones intestinales, 1 Guillain-Barré, 1 fallo hepático). Estos son los resultados de seguridad:

Parámetro	Ipilimumab + gp100 (n=380)						Ipilimumab (n=131)						gp100 (n=132)						
	Todos los Grados		G 3		G 4		Todos los Grados		G 3		G 4		Todos los Grados		G 3		G 4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Cualquier efecto adverso	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		
RAM GI	Diarrea	146	38,4	16	4,2	1	0,3	43	32,8	7	5,3	0	26	19,7	1	0,8	0		
	Náuseas	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	
Otras	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	
RAM inmunes	Cualquier efecto adverso inmune	221	58,2	37	9,7	2	0,5	80	61,1	16	12,2	3	2,3	42	31,8	4	3	0	
	Dermatológicos	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		
	Rash	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		
	GI	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		
	Insuficiencia adrenal	3	0,8	2	0,5	0		2	1,5	0		0	0		0		0		

2.- Reacciones adversas detectadas en el conjunto de ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas en pacientes con melanoma avanzado y que recibieron IPI a dosis de 3 mg/kg en ensayos clínicos (n = 767) se describen a continuación. Estas reacciones se presentan según la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes con melanoma avanzado tratados con YERVOY 3 mg/kg (n= 767)^a	
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	sépsis ^b , shock séptico ^b , meningitis, gastroenteritis, diverticulitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
Frecuentes	dolor tumoral
Poco frecuentes	síndrome paraneoplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	anemia, linfopenia
Poco frecuentes	anemia hemolítica ^b , trombocitopenia, eosinofilia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	hipopituitarismo incluyendo hipofisitis ^c , hipotiroidismo ^c
Poco frecuentes	insuficiencia suprarrenal ^c , hipertiroidismo ^c , hipogonadismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito
Frecuentes	deshidratación, hipopotasemia
Poco frecuentes	hiponatremia, alcalosis, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	estado confusional
Poco frecuentes	cambios en el estado mental, depresión, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	neuropatía sensitiva periférica, mareos, cefalea, letargo
Poco frecuentes	síndrome de Guillain-Barré ^{b,c} , síncope, neuropatía craneal, edema cerebral, neuropatía periférica, ataxia, temblor, mioclonias, disartria
Trastornos oculares	
Frecuentes	visión borrosa, dolor ocular
Poco frecuentes	uveítis ^c , hemorragia del vítreo, iritis ^c , reducción de la agudeza visual, sensación de cuerpo extraño en los ojos, conjuntivitis
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	arritmia, fibrilación auricular
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipotensión, rubor, sofocos
Poco frecuentes	vasculitis, angiopatía ^b , isquemia periférica, hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	disnea, tos
Poco frecuentes	insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo ^b , infiltración pulmonar, edema pulmonar, neumonitis, rinitis alérgica
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea ^c , vómitos, náuseas
Frecuentes	hemorragia gastrointestinal, colitis ^{b,c} , estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal
Poco frecuentes	Perforación gastrointestinal ^{b,c} , perforación del intestino grueso ^{b,c} , perforación intestinal ^{b,c} , peritonitis ^b , pancreatitis, enterocolitis, úlcera gástrica, úlcera del intestino grueso, esofagitis, íleo ^d
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	anomalías de la función hepática
Poco frecuentes	insuficiencia hepática ^{b,c} , hepatitis, hepatomegalia, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	erupción ^c , prurito ^c
Frecuentes	dermatitis, eritema, vitiligo, urticaria, alopecia, sudores nocturnos, piel seca
Poco frecuentes	necrosis epidérmica tóxica ^{b,c} , vasculitis leucocitoclástica, exfoliación cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	artralgias, mialgias, dolor musculoesquelético, espasmos musculares
Poco frecuentes	polimialgia reumática, artritis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	insuficiencia renal ^b , glomerulonefritis ^c , acidosis tubular renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	causancio, reacción en el lugar de la inyección, pirexia
Frecuentes	escalofríos, astenia, edema, dolor
Poco frecuentes	fallo multiorgánico ^{b,c} , reacción relacionada con la infusión
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa ^c , elevación de la aspartato aminotransferasa ^c , elevación de la bilirrubina sanguínea, pérdida de peso
Poco frecuentes	anomalías en las pruebas de función hepática, elevación de la creatinina sanguínea, aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre, disminución del cortisol sanguíneo, disminución de la corticotropina sanguínea, elevación de la lipasa ^c , elevación de la amilasa sanguínea ^c , disminución de la testosterona sanguínea

a Las frecuencias están basadas en un pool de datos de 9 ensayos clínicos que investigaron la dosis de 3 mg/kg de YERVOY en melanoma.

b Incluyendo un resultado mortal.

c Se facilita información adicional sobre estas reacciones adversas potencialmente inflamatorias en la "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" y en la sección 4.4. Los datos presentados en estas secciones reflejan fundamentalmente la experiencia de un estudio de fase 3, MDX010-20.

d Notificados en estudios recientes fuera de los ensayos clínicos terminados en melanoma.

Precauciones de empleo

Poblaciones especiales: pacientes con melanoma ocular, melanoma primario en sistema nervioso central, y con metástasis cerebrales activas no fueron incluidos en el ensayo clínico pivotal.

Reacción a la perfusión: debe suspenderse la perfusión de IPI en caso de aparecer una reacción adversa grave a la perfusión. Los pacientes con reacciones leves a moderadas pueden recibir el fármaco bajo estrecha vigilancia, pudiendo considerarse la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Pacientes con enfermedad autoinmune: los pacientes con historial de enfermedad autoinmune (distinta de vitiligo 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 no se han evaluado en ensayos clínicos. Debido a su mecanismo de acción, IPI podría interferir con el tratamiento inmunosupresor, conduciendo a una exacerbación de la enfermedad subyacente o un aumento del riesgo de rechazo del trasplante. Se debe evitar el tratamiento con IPI en pacientes con enfermedad autoinmune activa grave, y debe usarse con precaución en otros pacientes con historia de enfermedad autoinmune, tras considerar en cada caso el beneficio/riesgo.

Embarazo: no hay datos sobre el empleo de IPI en mujeres embarazadas. Dado que la IgG1 humana atraviesa la barrera placentaria, no se recomienda su empleo durante el embarazo ni en mujeres con capacidad fértil que no utilicen anticonceptivos eficaces, a menos los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Lactancia: se desconoce si IPI se secreta en la leche materna. La secreción de la IgG1 en la leche materna es limitada y además su biodisponibilidad oral es muy baja. Pese a que no se espera exposición sistémica significativa ni efectos en el recién nacido, debido al potencial de reacciones adversas en los lactantes en caso de exposición debe valorarse el beneficio/riesgo de su utilización.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones medicamento-medicamento.

. Corticoides sistémicos: antes de comenzar un nuevo tratamiento con IPI se debe evitar el uso de corticoides sistémicos por su posible interferencia en la actividad y eficacia del fármaco; una vez iniciado el tratamiento sí que se pueden utilizar para tratar reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario.

. Anticoagulantes: dado que la hemorragia gastrointestinal es una reacción adversa de IPI, los pacientes que requieran tratamiento anticoagulante concomitante deben ser estrechamente monitorizados.

COSTE DEL TRATAMIENTO ^{2, 5, 8, 9}

El cálculo de los costes del tratamiento con IPI produce resultados muy diferentes según se utilice el dato del precio de venta del laboratorio (PVL) o el del "PVL financiado". Por otra parte, los resultados del estudio pivotal muestran que en un pequeño número de pacientes IPI es efectivo durante largos períodos de tiempo; esto hace que existan grandes diferencias en la supervivencia global, con respecto al grupo control, según se considere la diferencia de medianas (3,6 meses) o la diferencia de medias (16,3 meses). Estas diferencias hacen que el coste eficacia incremental (CEI) sea también muy distinto según que se utilice un dato u otro.

Por todo ello, en la tabla que aparece más adelante se indica el dato correspondiente al PVL y el del "PVL financiado" aunque será este último el que utilizaremos para el cálculo del coste y del CEI. También se especifica en esa tabla el cálculo del CEI según el dato de medianas (lo más frecuente en este tipo de fármacos) y de medias, dada la gran diferencia existente entre uno y otro caso.

En cuanto al cálculo de los costes se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

Para el cálculo de los costes del tratamiento y de la diferencia de costes (coste incremental) con respecto al mejor tratamiento de soporte se considera como tal a gp100 y se asume, en el caso de este, un coste cero por lo que el dato del coste de tratamiento con IPI y el del coste incremental serán idénticos.

En el cálculo de los costes solo se han tenido en cuenta los costes de adquisición del fármaco (no los derivados de su administración y otros) y únicamente el tratamiento de inducción (4 ciclos), en ningún caso se contempla el caso de los tratamientos de reinducción ni de mantenimiento.

El coste del tratamiento con IPI se ha calculado tomando como referencia un paciente en el rango de 70-80 Kg de peso que recibe 4 ciclos de tratamiento a la dosis de 3 mg/Kg cada uno de ellos. En ese rango de peso el coste de IPI es el mismo.

Si en lugar de utilizar el dato de la diferencia en la supervivencia global (según medianas o medias), entre el grupo de IPI y el de gp100 que se obtiene en el ensayo pivotal, se realiza el cálculo del CEI teniendo en cuenta la diferencia entre las tasas de supervivencia global (% de SG) a 12 meses el resultado en este caso refleja un valor de CEI superior a los otros dos casos.

TABLA. COSTES DEL TRATAMIENTO CON IPILIMUMAB (*)

		PVL – 7,5% + 4% IVA		Precio financiado (**) (incluyendo descuento e IVA)		
Coste / vial		<ul style="list-style-type: none"> Vial 50 mg 10 ml: 4.088,50 € Vial 200 mg 40 ml: 16.354 € 		<ul style="list-style-type: none"> Vial 50 mg 10 ml: 2.861 € Vial 200 mg 40 ml: 11.447 € 		
Coste / ciclo (dosis)		20.442,50 € (210 – 240 mg)		14.308 € (210 – 240 mg)		
Coste del tratamiento de inducción (4 ciclos)		81.770 €		57.232 €		
COSTE EFICACIA INCREMENTAL (CEI)						
Referencia	Variable evaluada	Grupo control	Unidad de medida (diferencia)	Coste de IPI (**)	Coste incremental (**) (IPI – gp100)	CEI
EC pivotal	SG (meses) (variable 1 ^{aria})	gp100	Medianas 10,1 vs 6,4 Diferencia: 3,7 meses	57.232 €	57.232 €	<u>CEI por año de vida ganado según medianas</u> 185.617 €
NICE	SG (meses) (variable 1 ^{aria})	gp100	Medias 27,5 vs 11,2 Diferencia: 16,3 meses	57.232 €	57.232 €	<u>CEI por año de vida ganado según medias</u> 42.134 €
EC pivotal	% SG a 12 meses (variable 2 ^{aria})	gp100	45,6% vs 25,3% Diferencia: 20,3% NNT: 5	57.232 €	57.232 €	<u>CEI por paciente que sobrevive a los 12 meses</u> 286.160 €
(*) calculado para un paciente de 70-80 Kg a la dosis de 3 mg/Kg (**) para el cálculo del coste del tratamiento y del CEI se ha utilizado el dato del "precio financiado".						

En una guía de evaluación (Technology Appraisal Guidance 268), recientemente publicada, el NICE considera que es aceptable el modelo utilizado por el laboratorio fabricante de IPI para la evaluación del coste-efectividad; en el se compara IPI frente al mejor cuidado de soporte, utilizando como tal gp100. Además, considera el NICE, que el dato que proporciona el fabricante de 42.200 £ (51.906 €/AVAC) ganado es una estimación aceptable y que está dentro del rango considerado como coste-efectivo en el contexto de los tratamientos considerados dentro de la categoría de *Tratamientos para Extender la Vida en el Final de la Vida* (como ipilimumab).

EVALUACIÓN POR OTRAS FUENTES Y ORGANISMOS ^{8, 9, 10, 13}

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (diciembre 2012)

IPI consigue un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia global (SG) cuando se compara el grupo control en el ensayo clínico pivotal. El aumento de la mediana de la SG es de 3,7 meses. Aunque solo un 10 % de los pacientes tratados con IPI logran experimentar estos beneficios a largo plazo (y a pesar de menos de un 1 % consigue una respuesta completa a largo plazo en el estudio pivotal), NICE considera que la evidencia sobre la efectividad de IPI era fuerte cuando se considera un período de seguimiento de 5 años, y que una pequeña proporción de pacientes podría beneficiarse a largo plazo. Estima que IPI puede considerarse como una innovación terapéutica para una enfermedad con una alta necesidad, no cubierta, de encontrar tratamientos efectivos.

El modelo presentado por el laboratorio fabricante para realizar el estudio farmacoeconómico es considerado por NICE como válido y que el dato de coste efectividad incremental calculado de 42.200 £ (51.906 €/AVAC) ganado está dentro del rango considerado como coste efectivo para el Sistema Británico de Salud (NHS) en el contexto de los tratamientos considerados dentro de la categoría de *Tratamientos para Extender la Vida en el Final de la Vida* como es el caso de ipilimumab que está calificado como tal por el NICE. En el resto de medicamentos sin esa consideración NICE admite como cantidad límite para ser coste-efectivo la comprendida en el rango de 20.000 – 30.000 £/AVAC (24.750 – 37.100 €/AVAC).

No identifica a ningún subgrupo de pacientes en los que IPI sea particularmente coste-efectivo pero considera que deben desarrollarse estudios encaminados a identificar biomarcadores o características de los pacientes que pudieran conducir a optimizar el tratamiento y mejorar los resultados en estos pacientes.

Concluyen que IPI es recomendado como una opción para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en pacientes que han recibido tratamiento previo, solamente si el fabricante proporciona IPI con el descuento acordado en el plan de acceso de los pacientes a ese tratamiento.

Scottish Medicines Consortium (SMC) (abril 2012)

No recomienda IPI para su utilización en el Servicio Escocés de Salud (NHS Scotland). A pesar de que asume que ha demostrado un beneficio sobre la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado, considera que los beneficios del tratamiento no justifican los costes según el modelo farmacoeconómico, a su juicio poco consistente, que les ha sido remitido por el laboratorio fabricante.

La Revue Prescrire (febrero 2012)

Consideran que no pueden emitir una opinión, aunque comentan el hecho de que aunque el fármaco ha demostrado un beneficio sobre la supervivencia en el estudio pivotal de unos pocos meses, dicen también que los efectos adversos graves debidos a reacciones inmunitarias pueden comprometer seriamente la calidad de la supervivencia. Creen que IPI debería estudiarse mejor en el contexto de ensayos clínicos para evaluar mejor la relación beneficio-riesgo y la dosis óptima.

Australian Prescriber (2011)

Se necesitan más investigaciones para evaluar el papel del medicamento en otras presentaciones de la enfermedad, ya que en algunos ensayos se excluyeron a los pacientes con metástasis cerebrales.

CONCLUSIONES ¹⁻¹⁹

- Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal anti CTLA-4 que ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos que ya han recibido tratamiento anteriormente.
- Es un potenciador de la acción de los linfocitos T promoviendo su activación y proliferación y conduciendo a la infiltración de éstos en los tumores, lo que lleva a la muerte de las células tumorales.
- La dosis recomendada actualmente es la de 3 mg/Kg IV basándose en los datos del estudio pivotal. No obstante, no está claro cuál debe ser la dosis óptima y la EMA ha obligado al laboratorio fabricante a realizar un ensayo clínico aleatorizado, comparativo entre las dosis de 3 mg/Kg y 10 mg/Kg para evaluar la eficacia y seguridad de ambas dosis.
- La supervivencia global de los pacientes tratados con ipilimumab en el melanoma metastásico o irreseccable aumenta 3,6 meses alcanzando medianas en torno a los 10 meses. Tiene, por tanto, un papel importante en el tratamiento del melanoma metastásico o irreseccable, ya que es el único tratamiento aprobado en segunda línea en esa indicación junto con vemurafenib con un aumento de la supervivencia global de magnitud similar a ipilimumab (pero éste sólo en pacientes con la mutación BRAF V600).
- No existen datos comparativos directos entre ipilimumab y vemurafenib en su indicación.
- Los escasos datos disponibles no permiten avalar el uso de ipilimumab en ciclos de reinducción, más allá de los 4 ciclos iniciales (inducción) establecidos en la ficha técnica.
- La valoración del impacto de ipilimumab sobre la calidad de vida de los pacientes fue una de las variables secundarias de eficacia en el ensayo clínico pivotal. No obstante, en la publicación de dicho estudio no se hace ninguna referencia a ello y se desconocen los resultados en este aspecto.
- La toxicidad de ipilimumab es un factor que debe tenerse muy en cuenta. Hasta el 80% de los pacientes desarrollan reacciones adversas y hasta un 15% reacciones adversas graves.
- No existen datos de eficacia y seguridad en pacientes con melanoma ocular, melanoma primario del SNC y metástasis cerebrales activas, ya que no fueron incluidos en el ensayo clínico pivotal.
- El coste de este fármaco es muy elevado, tanto es así que resulta un punto crítico en la evaluación por parte de muchas agencias evaluadoras (coste por año de vida ganado de 42.134 € a 185.617 €).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Martínez Jañez N. Melanoma. <http://www.seom.org/infopublico/info-tipos-cancer/melanoma>
- 2.- GENESIS: Borrador Público del informe grupo GÉNESIS de la SEFH. Fecha 04/05/2012. Revisado 15/8/2012. Periodo de alegaciones de jueves 30 de agosto 2012 a miércoles 12 de septiembre 2012.
- 3.- Ficha técnica EMA 25/07/2011
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf
- 4.- Scientific discussion EMA doc Procedure No.: EMEA/H/C/002213
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf
- 5.- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New Engl J Med.* 2010;363:711-23.
- 6.- Robert C, Thomas L, Bondarenko IN et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *New Engl J Med.* 2011;364:2517-26.
- 7.- Cameron F, Whiteside G, Perry C. Ipilimumab: First global approval. *Drugs* 2011;71:1093-104.
- 8.- National Institute for Health and Clinical Excellence. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. NICE technology appraisal guidance 268, december 2012. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14001/61847/61847.pdf>
- 9.- Scottish Medicines Consortium. Ipilimumab (Yervoy) 5mg/mL concentrate for solution for infusion SMC No. (779/12). Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/779_12_IPI_Yervoy/IPI_Yervoy2012
- 10.- Immunostimulant à mieux évaluer dans le mélanome. *Rev Prescrire* 2012; 32(340): 98-100.
- 11.- Treatment Update Melanoma
http://media.cancercare.org/publications/original/132-ccc_melanoma.pdf?1319031865
- 12.- Ipilimumab (Yervoy) for Metastatic Melanoma. *Med Lett Drugs Ther.* 2011 Jun 27; 53(1367):51-2.
- 13.- Ipilimumab. *Aust Prescr* 2011; 34:153-9
<http://www.australianprescriber.com/magazine/34/5/153/9/new-drugs-969/Ipilimumab>
- 14.- Informe de Utilidad Terapéutica de Ipilimumab (Yervoy®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), septiembre 2012.
- 15.- 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 Research.* 2011; 21(6): 530-4.
- 16.- 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 (May): 459-65.
- 17.- Fisher R, Larkin J. Comment: Treatment of brain metastases in patients with melanoma. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (May): 434-5.
- 18.- Nieder C. Correspondence: Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (May): e277.
- 19.- Soffietti R, Trevisan E, Rudá R. Targeted therapy in brain metastasis. *Curr Opin Oncol* 2012; 24 (6), Nov: 679-86.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Iardía Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzo.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Josep Manuel Piera Pibernat.
- Aintzane Sancho Gutiérrez.

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 23 / NOVIMEBRE 2012

ISSN 2171-8946

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ANEXO 1.- ENSAYOS CLÍNICOS (Ver observaciones y definición de abreviaturas y variables que aparecen en el APÉNDICE I)

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida (de la eficacia)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)																											
<p>EC MDX010-20</p> <p>Hodi FS et al. (N Eng J Med 2010; 363 (8): 711-23).</p> <p>Período de realización: septiembre 2004 – agosto 2008.</p> <p>Financiado por Bristol-Myers-Squibb.</p> <p>Calidad del estudio (Escala Jadad)</p> <p>Aleatorización: 1</p> <p>Doble ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Aleat. apropiada: 1</p> <p>Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 4 puntos</p>	<p>EC fase III, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, multinacional, multicéntrico (125 centros de Europa, África, Norteamérica y Sudamérica).</p> <p>Estudio pivotal.</p> <p>Aleatorización 3:1:1 a IPI + gp100 o IPI solo o gp100 solo. Estratificación en función del estadio basal de las metástasis y de haber recibido tto previo con IL-2 o no.</p> <p>Estudio de superioridad.</p> <p>Tipo de análisis estadístico: ITT.</p> <p><u>Objetivos</u> El principal era comparar la SG de los pacientes que recibían IPI + gp100 frente a los que recibían gp100 solo.</p> <p>Otros objetivos fueron: comparar la SG de los pacientes que recibían IPI solo frente a IPI + gp100 y frente a gp100 solo; evaluar la MTRG y la duración de la respuesta; la SLP y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad; también evaluar la salud relacionada con la calidad de vida (HRQoL).</p>	<p>676 pacientes elegibles para aleatorizar. De ellos 403 asignados a IPI + gp100; 137 a IPI solo y 136 a gp100 solo (grupo control).</p> <p>Edad: 56,2 años (media).</p> <p>Características demográficas basales equilibradas en 3 grupos.</p> <p>Casi todos los pacientes habían sido sometidos a cirugía previa relacionada con el cáncer y todos habían recibido tto sistémico previo para la enfermedad metastásica: IL-2 (22,8%) o QT (91,9%) con dacarbacina, temozolamida, fotemustina y/o carboplatino.</p> <p>En el estado basal había 82 pacientes con metástasis en el SNC de los que 77 (11,4% del total de pacientes) recibieron tto con IPI y 73/77 habían sido tratados previamente de esas metástasis del SNC.</p> <p>Un 71,4% de los pacientes tenían metástasis en estadio M1c y un 37,6% valores de LDH > normal; ambas se asocian con muy pobre supervivencia.</p> <p><u>Criterios de inclusión</u> Melanoma irsecable estadio III o IV tratado previamente con uno o más de los siguientes fármacos: dacarbacina, temozolamida, fotemustina, carboplatino o IL-2; edad ≥ 18 años; esperanza de vida ≥ 4 meses; ECOG: 0-1; HLA - A* - 0201 positivo; función hematológica, hepática y renal normales; no tratamiento sistémico en los 28 días previos a la inclusión.</p> <p><u>Criterios de exclusión</u> Cualquier otro cáncer en los últimos 5 años (excepto algunos); melanoma ocular primario; tto previo con anticuerpos anti-CTLA-4 o vacunas para el cáncer; enfermedad autoinmune; metástasis en el SNC activas no tratadas; embarazo o lactancia; tto de QT con fármacos distintos de los citados en criterios de inclusión o con inmunosupresores; uso prolongado de corticoides sistémicos.</p>	<p>1) IPI + gp100: IPI 3 mg/Kg IV c/ 3 semanas x 4 dosis (n = 403)</p> <p>2) IPI solo: IPI 3 mg/Kg IV c/ 3 semanas x 4 dosis (n = 137)</p> <p>3) gp100 solo: Placebo de IPI IV c/ 3 semanas x 4 dosis (n = 136)</p> <p>Los pacientes recibían 4 ciclos de tratamiento (tto de inducción) incluso aunque apareciesen nuevas lesiones o crecieran las ya existentes; salvo que se produjese toxicidad inaceptable o deterioro muy significativo de su estado funcional.</p> <p>Aquellos pacientes con enfermedad estable durante 3 meses, tras la semana 12 del inicio del tto, que habían obtenido respuesta (RC o RP) podían recibir otros 4 ciclos de tto adicionales (tto de re-inducción) con la misma pauta si tenían progresión de la enfermedad.</p> <p><u>Seguimiento</u> Se realizaban valoraciones del tumor en el momento basal y en todos los pacientes sin progresión de la enfermedad y que tenían enfermedad estable en la semana 12 se practicaron scanner de confirmación en las semanas 16, 24 y, posteriormente, cada 3 meses.</p> <p>El % de pacientes que recibieron el tto de inducción completo en cada uno de los grupos fue del 60%; 64,2% y 57,4% en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. La razón más frecuente para el abandono del tto era la progresión de la enfermedad.</p> <p>Recibieron tto de re-inducción 40 pacientes (29 en el grupo 1, 9 en el grupo 2 y 2 en el grupo 3) pero solo 32 pacientes fueron incluidos en el análisis de eficacia.</p> <p>Los pacientes fueron seguidos hasta los 55 meses, con una mediana para la supervivencia de 21 meses; 27,8 meses y 17,2 meses en los grupos 1, 2 y 3.</p> <p><u>Pérdidas</u> En 143 pacientes no podía ser evaluada la respuesta; en 33 de ellos por no haber recibido los fármacos del estudio y en 110 por no tener evaluación del tumor basal, a la semana 12 o ambas.</p> <p>De los 40 pacientes que recibieron tto de re-inducción 8 no fueron incluidos en el análisis de eficacia (3 por violaciones mayores del protocolo y 5 por no cumplir los criterios de re-inducción establecidos).</p>	<p><u>Variable principal</u></p> <p>➤ SG en meses (mediana).</p> <ul style="list-style-type: none"> IPI + gp100 (grupo 1) vs gp100 solo (grupo 3). IPI solo (grupo 2) vs gp100 solo (grupo 3). IPI + gp100 (grupo 1) vs IPI solo (grupo 2). <p><u>Variables secundarias</u></p> <p>➤ MTRG (% de pacientes) hasta la semana 24.</p> <ul style="list-style-type: none"> IPI + gp100 (grupo 1) vs gp100 solo (grupo 3). IPI solo (grupo 2) vs gp100 solo (grupo 3). IPI + gp100 (grupo 1) vs IPI solo (grupo 2). <p>➤ Duración de la respuesta</p> <table border="0"> <tr> <td>• Pacientes que mantienen respuesta objetiva (RC o RP) durante ≥ 24 meses.</td> <td>-IPI + gp100 (gpo 1)</td> <td>- 4 / 23 (17,4%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-IPI solo (gpo 2)</td> <td>- 9 / 15 (60%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-gp100 solo (gpo 3)</td> <td>- 0 / 2 (0%)</td> </tr> </table> <p>➤ SLP</p> <table border="0"> <tr> <td>• SLP en meses a las 12 semanas (mediana).</td> <td>-IPI + gp100 (gpo 1)</td> <td>- 2,76 meses (IC95%: 2,73 – 2,79)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-IPI solo (gpo 2)</td> <td>- 2,86 meses (IC95%: 2,76 – 3,02)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-gp100 solo (gpo 3)</td> <td>- 2,76 meses (IC95%: 2,73 – 2,83)</td> </tr> </table> <p>• Reducción del riesgo de progresión de la enfermedad entre los 3 grupos (HR).</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>-Grupo 1 vs Grupo 3</td> <td>- HR: 0,81 (IC95%: 0,66 – 1) // p = 0,046</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-Grupo 2 vs Grupo 3</td> <td>- HR: 0,64 (IC95%: 0,50 – 0,83) // p = 0,0007</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-Grupo 1 vs Grupo 2</td> <td>- HR: 1,25 (IC95%: 1,01 – 1,53) // p = 0,037</td> </tr> </table> <p>Observaciones (1) (2) (3) (Ver en APÉNDICE I)</p>	• Pacientes que mantienen respuesta objetiva (RC o RP) durante ≥ 24 meses.	-IPI + gp100 (gpo 1)	- 4 / 23 (17,4%)		-IPI solo (gpo 2)	- 9 / 15 (60%)		-gp100 solo (gpo 3)	- 0 / 2 (0%)	• SLP en meses a las 12 semanas (mediana).	-IPI + gp100 (gpo 1)	- 2,76 meses (IC95%: 2,73 – 2,79)		-IPI solo (gpo 2)	- 2,86 meses (IC95%: 2,76 – 3,02)		-gp100 solo (gpo 3)	- 2,76 meses (IC95%: 2,73 – 2,83)		-Grupo 1 vs Grupo 3	- HR: 0,81 (IC95%: 0,66 – 1) // p = 0,046		-Grupo 2 vs Grupo 3	- HR: 0,64 (IC95%: 0,50 – 0,83) // p = 0,0007		-Grupo 1 vs Grupo 2	- HR: 1,25 (IC95%: 1,01 – 1,53) // p = 0,037	<p>(en negrita y cursiva aparecen los resultados que muestran una diferencia estadísticamente significativa)</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 meses (IC95%: 8,5 – 11,5) vs 6,4 meses (IC95%: 5,5 – 8,7) HR (IC95%): 0,68 (0,55 – 0,85) // p < 0,001 10,1 meses (IC95%: 8 – 13,8) vs 6,4 meses (IC95%: 5,5 – 8,7) HR (IC95%): 0,66 (0,51 – 0,87) // p = 0,003 10 meses (IC95%: 8,5 – 11,5) vs 10,1 meses (IC95%: 8 – 13,8) HR (IC95%): 1,04 (0,83 – 1,30) // p = NS 5,7% (IC95%: 3,7 – 8,4) vs 1,5% (IC95%: 0,2 vs 5,2) // p = 0,04 10,9% (IC95%: 6,3 – 17,4) vs 1,5% (IC95%: 0,2 vs 5,2) // p = 0,001 5,7% (IC95%: 3,7 – 8,4) vs 10,9% (IC95%: 6,5 vs 19,4) // p = 0,04 <p>N.S (diferencias entre grupos no significativas)</p> <p>Observaciones (4) (5) (6) (7) (8) (Ver en APÉNDICE I)</p>
• Pacientes que mantienen respuesta objetiva (RC o RP) durante ≥ 24 meses.	-IPI + gp100 (gpo 1)	- 4 / 23 (17,4%)																														
	-IPI solo (gpo 2)	- 9 / 15 (60%)																														
	-gp100 solo (gpo 3)	- 0 / 2 (0%)																														
• SLP en meses a las 12 semanas (mediana).	-IPI + gp100 (gpo 1)	- 2,76 meses (IC95%: 2,73 – 2,79)																														
	-IPI solo (gpo 2)	- 2,86 meses (IC95%: 2,76 – 3,02)																														
	-gp100 solo (gpo 3)	- 2,76 meses (IC95%: 2,73 – 2,83)																														
	-Grupo 1 vs Grupo 3	- HR: 0,81 (IC95%: 0,66 – 1) // p = 0,046																														
	-Grupo 2 vs Grupo 3	- HR: 0,64 (IC95%: 0,50 – 0,83) // p = 0,0007																														
	-Grupo 1 vs Grupo 2	- HR: 1,25 (IC95%: 1,01 – 1,53) // p = 0,037																														

APÉNDICE I

OBSERVACIONES, ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

Abreviaturas y definiciones

- **Análisis ITT:** **Análisis por intención de tratar:** la población por intención de tratar era definida como todas las pacientes que eran aleatorizadas a uno de los grupos de tratamiento, independientemente de que luego hubieran recibido o no ese tratamiento.
- **CTLA-4 :** **Antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico** (un regulador negativo de la activación de los linfocitos T)
- **EC:** **Ensayo clínico.**
- **ECOG:** **Eastern Cooperative Oncology Group:** la escala ECOG valora la capacidad que tiene un paciente oncológico para mantener su actividad. Incluye valores de 0-5 para definir el estado del paciente; a mayor puntuación menor capacidad.
- **gp100:** **Vacuna peptídica de glicoproteína 100 para melanoma**
- **HLA-A*-0201:** **Alelo de 0201 del HLA (Human Leukocyte Antigen)**
- **HR:** **Hazard Ratio.**
- **HRQoL** **Salud relacionada con la calidad de vida.**
- **IC 95%:** **95% del intervalo de confianza.**
- **IL-2:** **Interleukina 2.**
- **IPI:** **Ipilimumab**
- **LDH:** **Lactato deshidrogenasa.**
- **MTRG:** **Mejor tasa de respuesta global:** definida como la suma de los % de pacientes que obtienen una respuesta completa y una respuesta parcial en cada grupo de tratamiento.
- **NNT:** **Número de pacientes que es necesario tratar.**
- **NS:** **No significativo.**
- **QT:** **Quimioterapia.**
- **RC:** **Respuesta completa.**
- **RP:** **Respuesta parcial.**
- **SG:** **Supervivencia global:** definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Para realizar el análisis los pacientes que todavía estaban vivos en la fecha de cierre del seguimiento del estudio eran censados en la última fecha que se conocía que estaban vivos.
- **SLP:** **Supervivencia libre de progresión:** definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa en ausencia de progresión de la enfermedad. Los pacientes que estaban vivos y sin progresión en la fecha de corte fueron censados en los datos de fecha de corte.
- **SNC:** **Sistema nervioso central.**
- **M1c** **Metástasis viscerales** (ver APÉNDICE II, clasificación de las metástasis)

Observaciones

(1)	La variable principal de eficacia era originalmente la MTRG pero ésta fue cambiada por la SG entre los grupos 1 y 3 para estar en la misma línea que otros EC en melanoma. El tamaño de la muestra fue entonces recalculado.
(2)	La evaluación de la respuesta se realizó después de finalizar el tratamiento de inducción.
(3)	Se realizó un análisis de subgrupos respecto a la supervivencia global (SG) en función de 5 categorías pre-especificadas: estadio de las metástasis; administración previa o no de IL-2; niveles basales de LDH; edad y sexo.
(4)	La MTRG (respuesta completa + respuesta parcial) era determinada desde la semana 12 a la 24 y confirmada al menos 4 semanas más tarde.
(5)	Los valores respectivos de MTRG por grupos que se obtuvieron fueron: 5,7% en el grupo 1 (RC: 0,2% + RP: 5,5%); 10,9% en el grupo 2 (RC: 1,5% + RP: 9,5%); y 1,5% en el grupo 3 (RC: 0% + RP: 1,5%).
(6)	Se observó respuesta incluso después de 24 meses del inicio del tratamiento en algunos pacientes de los grupos de IPI.
(7)	Los valores (mediana) en meses de la SLP a las 12 semanas fueron similares en los 3 grupos. Después de ese período sí que existen diferencias entre los grupos.
(8)	De los 31 pacientes evaluables que recibieron reinducción con IPI (el paciente 32 no había recibido IPI sino gp 100 sola pues era del grupo 3) 21 alcanzaron una respuesta parcial, completa o enfermedad estable. No obstante, el escaso número de pacientes no permite establecer conclusiones definitivas.

APÉNDICE II

CLASIFICACIÓN DEL ESTADIO DE LAS METÁSTASIS DE MELANOMA SEGÚN AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC)

M0	No evidencia de metástasis detectables.
M1a	Metástasis cutáneas, subcutáneas o en ganglios linfáticos; niveles séricos normales de LDH.
M1b	Metástasis pulmonares; niveles séricos normales de LDH.
M1c	Metástasis viscerales con niveles séricos normales de LDH o cualquier metástasis con LDH elevada.