

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/22022013

Informe de posicionamiento terapéutico de ipilimumab (Yervoy®)

Fecha de publicación: 22 de febrero de 2013

El melanoma es una forma agresiva de cáncer de piel (1). La incidencia del melanoma oscila según el país que se considere, aunque de manera global en Europa se estima una incidencia de 3,5 por cada 100.000 varones/año y 2,5 por cada 100.000 mujeres/año. La tasa ajustada de incidencia en España, según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica, es mayor (5,85 por cada 100.000 habitantes/año) (2). Según datos de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) la incidencia de melanoma en España se sitúa en 5,5 por cada 100.000 varones/año y 5,3 por cada 100.000 mujeres/año. Aproximadamente, la mitad de la incidencia se da en el grupo de edad comprendido entre los 35 y 65 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 57 años. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua. Este incremento afecta a todas las edades (3).

Aunque más del 95% de los melanomas se localizan en la piel, el melanoma no es exclusivamente un cáncer de piel, pudiendo localizarse también a nivel ocular, de mucosas, en el aparato gastrointestinal y genitourinario, leptomeninges y ganglios linfáticos. Puede diseminarse por extensión local (a través del sistema linfático) y/o rutas hematológicas (1).

Aproximadamente un 40% de los pacientes con melanoma desarrollan un estadio avanzado de la enfermedad (III ó IV). La mediana de supervivencia en los pacientes con melanoma avanzado que han recibido tratamiento de primera línea es de aproximadamente 7 meses (4). El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La resección total de metástasis aisladas y restringidas a un único lugar anatómico puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia citada. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica (excluyendo ipilimumab y vemurafenib) consiste en la administración de inmunoterapia [interleukina-2 (IL-2) e interferón alfa] o quimioterapia (dacarbazina, temozolomida, fotemustina, platinos y taxanos o la combinación de estos). Sin embargo, el melanoma recurrente es resistente a la mayoría de la terapia sistémica y no se ha estandarizado una terapia de segunda línea frente al melanoma metastásico (5-7).

IPILIMUMAB (YERVOY®)

Ipilimumab (Yervoy®) es un anticuerpo monoclonal (IgG1κ) anti-CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4), completamente humano, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante que se presenta como un concentrado para solución para perfusión a una concentración de 5 mg/ml, por lo que cada ml de concentrado contiene 5 mg de ipilimumab.

Ipilimumab ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos que ya han recibido tratamiento anteriormente (8).

Farmacología

El mecanismo de acción de ipilimumab es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T.

La farmacocinética de ipilimumab se estudió en 498 pacientes con melanoma avanzado que recibieron dosis de inducción que oscilaban entre 0,3 y 10 mg/kg administradas una vez cada 3 semanas con un total de 4 dosis. La dosis elegida para el estudio pivotal, 3 mg/kg, fue tomada de dos estudios fase I/II (estudio MDX010-15 y estudio CA184022).

Eficacia

La eficacia clínica del ipilimumab está basada fundamentalmente en seis estudios fase II y un estudio fase III.

El estudio pivotal (MDX010-20) (8,9) fue un ensayo fase III, multicéntrico, controlado, doble ciego en el que compararon los siguientes brazos de tratamiento:

- Ipilimumab (3 mg/kg cada 3 semanas hasta 4 dosis) más una vacuna peptídica gp100 (2 mg del péptido A y 2 mg del péptido B cada 3 semanas hasta 4 dosis).
- Ipilimumab monoterapia (3 mg/kg cada 3 semanas hasta 4 dosis) más placebo de la vacuna peptídica gp100 (cada 3 semanas hasta 4 dosis).
- La vacuna peptídica gp100 en monoterapia (2 mg del péptido A y 2 mg del péptido B cada 3 semanas hasta 4 dosis) más placebo de ipilimumab (cada 3 semanas hasta 4 dosis).

El comparador utilizado en el ensayo (vacuna gp100) es un tratamiento experimental contra el cáncer y la vacunación con vacuna gp100 en melanoma no ha demostrado beneficio clínico. El uso del comparador fue discutido durante la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización.

Los pacientes se aleatorizaron en proporción 3:1:1 (392 pacientes ipilimumab+vacuna gp100; 133 pacientes ipilimumab; 132 pacientes vacuna gp100).

Se incluyeron en este estudio pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) estadio III o IV que habían progresado (o no toleraban) al menos un ciclo de una o más líneas de tratamiento que contenían uno o más de los siguientes medicamentos: IL-2, dacarbazina, temozolomida, fotemustina y/o carboplatino con una mediana de líneas de tratamiento previo de dos (rango de 1-10), incluyendo tanto terapias recibidas para el tratamiento del melanoma metastásico como en adyuvancia o neoadyuvancia a cirugía previa. Todos los pacientes tenían 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 un ECOG mayor de 1 y con presencia de

melanoma ocular primario o metástasis cerebrales activas sin tratar.

Inicialmente la variable principal de eficacia era la mejor tasa de respuesta objetiva, que posteriormente se cambió a supervivencia global del grupo ipilimumab+vacuna gp100 respecto al grupo vacuna gp100.

Como principales variables secundarias se incluyeron la supervivencia libre de progresión, mejor tasa de respuesta objetiva y duración de la respuesta.

El ciclo completo de inducción consistió en 4 dosis de ipilimumab (o placebo) + 4 dosis de vacuna gp100 (o placebo). Cada ciclo de reinducción consistió en 4 dosis de ipilimumab. El tratamiento de reinducción se ofreció a los pacientes si, tres meses después de finalizar el tratamiento presentando enfermedad estable, respuesta completa o respuesta parcial, se producía progresión de la enfermedad. Sin embargo, el número de pacientes que fueron sometidos a reinducción fue muy limitado (29 pacientes en el grupo de ipilimumab + gp100, 9 en el grupo de ipilimumab y 2 en el grupo de gp 100) por lo que con los datos disponibles **no es posible recomendar el tratamiento de reinducción**.

El análisis de eficacia se realizó por intención de tratar. En el estudio pivotal se observó una supervivencia global de 10,12 meses (IC 95% 8,02, 13,80) en el grupo de ipilimumab frente a 6,44 (IC 95% 5,49, 8,71) del grupo de la vacuna gp100 (HR= 0,66 [0,51-0,87]; p=0,001), si bien el análisis principal se llevó a cabo en la combinación de ipilimumab + gp 100 frente a gp 100 [(mediana combinación 9.95 meses; HR= 0.68 (0.55-0.85))

Los resultados de las variables secundarias y de los análisis de subgrupos (específicamente entre pacientes HLA-A*0201 positivos y negativos) fueron congruentes con este resultado primario (8).

Los datos disponibles de calidad de vida son escasos y deben interpretarse con precaución. El porcentaje de respuesta del cuestionario EORTC QLQ-C30 de calidad de vida fue mayor del 95% al inicio, del 61-65% en la semana 12 y de menos del 15% en la semana 24. Entre los datos de los pacientes evaluados, no había cambios destacables en ninguna de las escalas globales o funcionales.

Seguridad

Se ha administrado ipilimumab a más de 3.000 pacientes en diversas dosis y en distintos tipos tumorales (7). En el estudio de fase 3 MDX010-20, los pacientes recibieron una mediana de 4 dosis (rango 1-4).

Ipilimumab es un medicamento que es potencialmente mal tolerado y se asocia a reacciones adversas que se producen por un aumento o un exceso de actividad inmunitaria. La mayoría de ellas, incluidas las reacciones graves, se resuelven después de iniciarse un tratamiento médico adecuado (es decir, requieren de la intervención activa de un médico que conozca el perfil de acontecimientos adversos del medicamento) o con la retirada de ipilimumab.

En pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab en el estudio MDX010-20, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ($\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea, erupción, prurito, cansancio, náuseas, vómitos, disminución del apetito y dolor abdominal. La mayoría fueron de leves a moderadas (Grado 1 ó 2). Se suspendió el tratamiento con ipilimumab por reacciones adversas en el 10% de los pacientes.

Se observaron reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en el 16,8% de pacientes del grupo de monoterapia con ipilimumab. Las reacciones adversas graves más frecuentes con ipilimumab fueron reacciones adversas gastrointestinales, hepatotoxicidad y reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario. La tasa notificada de mortalidad en relación con estas reacciones adversas es $< 1\%$ de los pacientes que recibieron ipilimumab. Estas reacciones adversas son acumulativas y dosis dependientes y se inician generalmente de manera rápida. Ipilimumab también se asocia a reacciones neurológicas graves como síndrome de Guillain-Barre en $< 1\%$ de los pacientes que recibieron ipilimumab en combinación con gp100, así como síntomas parecidos a la miastenia gravis en $< 1\%$ de los pacientes que recibieron dosis más elevadas de ipilimumab.

En el grupo de monoterapia con ipilimumab se notificó hipopituitarismo en el 4% de los pacientes. Se comunicaron insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo e hipotiroidismo de cualquier intensidad en el 2% de los pacientes en cada caso.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales con sospecha de relación con el sistema inmunitario en $< 2\%$ de los pacientes tratados con monoterapia de ipilimumab: uveítis y eosinofilia, elevación de la lipasa y glomerulonefritis.

Respecto a las advertencias relacionadas con el tratamiento con ipilimumab hay que destacar las precauciones extremas de uso en pacientes con una enfermedad autoinmune grave o con antecedentes de reacción inmunológica grave.

DISCUSIÓN

El pronóstico del melanoma metastásico o avanzado no resecable es malo. El tratamiento de primera línea del melanoma metastásico en pacientes sin mutación BRAF V600 incluye actualmente monoterapia con dacarbazina, temozolomida, fotemustina, carboplatino e interleukina 2 (IL2). De todos ellos, la dacarbazina es considerada como el tratamiento de referencia (10). En pacientes con mutación BRAF V600, se dispone del tratamiento con vemurafenib, actualmente aún no comercializado en España. Sin embargo, se estima que un 25% de los melanomas metastásicos o avanzados irreseables requerirán un tratamiento de segunda línea.

Es en este segmento de población en el que ipilimumab ha demostrado aumentar la supervivencia global, con una mediana de supervivencia en torno a los 10 meses, lo que supone una diferencia de 3,68 meses frente a la vacuna gp100. Actualmente, y excluyendo el vemurafenib que es eficaz sólo en aquella población con la mutación BRAF V600 (45%- 50% de los pacientes), no existe en la Unión Europea ningún tratamiento autorizado en pacientes con melanoma metastásico o avanzado no resecable que previamente han sido tratados con medicamentos de primera línea.

No existen datos comparativos de ipilimumab con vemurafenib ni con los distintos medicamentos que se utilizan fuera de indicación en el tratamiento del melanoma avanzado en segunda línea. Los datos disponibles en estos casos provienen de estudios publicados y entre las alternativas disponibles fuera de indicación se encuentran las dosis altas de IL- 2, carboplatino/paclitaxel y tratamientos experimentales.

Haushchild et al. han descrito el efecto del tratamiento de la combinación de carboplatino/paclitaxel en combinación con sorafenib frente a carboplatino/paclitaxel, obteniendo unas

medianas de supervivencia en ambos grupos de alrededor de 10 meses (11). Atkins et al. han publicado que el tratamiento con IL-2 podría ofrecer medianas de supervivencia de hasta 11,4 meses (12). Los datos de este estudio son el resultado de un metanálisis que incluyó ocho estudios en los que se administró IL-2 como tratamiento de melanoma, tanto en primera como en segunda línea. Sin embargo, estos dos trabajos están apoyados en una evidencia más pobre que la que soporta a ipilimumab en su indicación por diferentes motivos. Por ejemplo, el número de pacientes estudiados con la combinación paclitaxel/carboplatino es de alrededor de 260 sujetos, mientras que los pacientes tratados con ipilimumab en el estudio pivotal fueron más de 500. Además, la calidad de este estudio no ha podido ser evaluada en la medida en que lo ha sido el estudio de ipilimumab dado que sólo se dispone del artículo publicado (lo que se traduce en ausencia de protocolo, plan de análisis estadístico e informe final del estudio). En el caso de la IL-2, parece que los buenos resultados de supervivencia se centran exclusivamente en aquellos pacientes con un buen estado de salud que toleran las altas dosis de IL-2, lo cual es un porcentaje relativamente pequeño de los pacientes con melanoma metastásico o irreseccable.

CONCLUSIÓN

El uso de ipilimumab aumenta la supervivencia global en el melanoma metastásico o irreseccable, con medianas entorno a los 10 meses, lo que supone una diferencia de 3,68 meses frente a la vacuna gp100. Se considera que tiene un potencial papel relevante en el arsenal terapéutico y es, junto a vemurafenib, el único tratamiento aprobado en segunda línea de melanoma metastásico o irreseccable. Su uso debe restringirse a aquellos pacientes adultos con melanoma avanzado (irseccable o metastásico) estadio III ó IV que han progresado (o no toleran) pese a haber recibido un tratamiento anterior con cualquiera de los medicamentos utilizados en primera línea (IL-2, dacarbazina, temozolomida, fotemustina y/o carboplatino) de acuerdo con lo recogido en la ficha técnica autorizada

Para maximizar la eficiencia del tratamiento, deberá tenerse en cuenta: la expectativa de supervivencia del paciente (una expectativa no inferior a 4 meses fue criterio de entrada en el ensayo clínico), el estado funcional (ECOG 0-1 como criterio de entrada al ensayo clínico), la presencia de otras comorbilidades, (deberían excluirse los pacientes con alteraciones relevantes de la función hematológica, hepática y renal), y el número de líneas de tratamiento recibidas previamente (los pacientes incluidos en el ensayo clínico pivotal habían recibido una mediana de dos líneas de tratamiento previo, rango de 1-10, incluyendo no sólo los tratamientos para el melanoma metastásico, sino también los tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes a la cirugía).

La figura 1 muestra el esquema de tratamiento propuesto. 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. Los pacientes con melanoma ocular o metástasis cerebrales no fueron incluidos en los estudios por lo que existe un nivel de incertidumbre mayor sobre su utilidad. La toxicidad potencial de ipilimumab (hasta el 80% de los pacientes desarrollan reacciones adversas y hasta un 15% de reacciones adversas graves) es un factor que debe ser tenido en cuenta.

IMPACTO EN EL SISTEMA

Con la indicación actual y dada una incidencia anual del melanoma de 5,85/100.000 habitantes/año (la más alta de las

estimaciones disponibles), una incidencia de formas avanzadas al diagnóstico del 40% y una necesidad de tratamiento de segunda línea del 20-25%, se estima que pueden ser candidatas a tratamiento con ipilimumab en la indicación actual en ficha técnica entre 215-269 pacientes/año en España. Hay que considerar igualmente que, dado que la mortalidad por melanoma en España se cifra en 850 personas/año (según la AECC), existiría un remanente de pacientes que sobreviven de un año a otro de en torno a 200 pacientes con melanoma avanzado y que han recibido tratamiento de primera o segunda línea con medicamentos distintos a ipilimumab y que podrían ser candidatas al mismo.

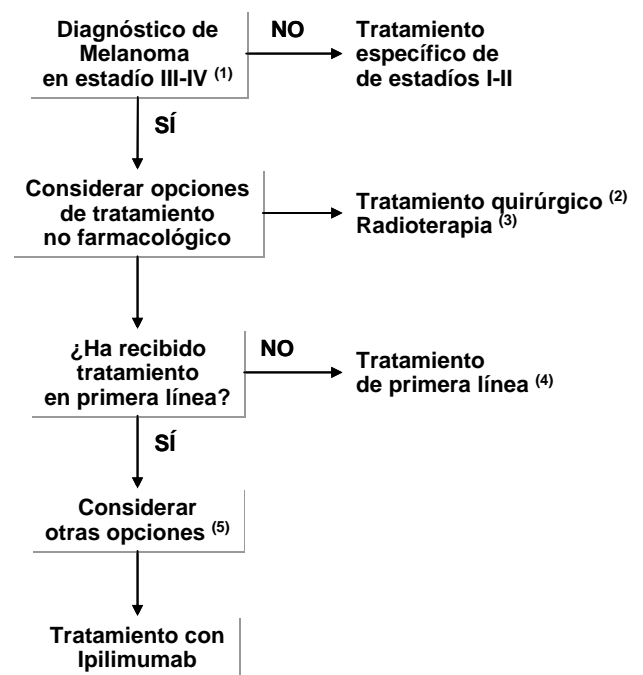


Figura 1. Esquema de uso propuesto para ipilimumab. (1) Estadio III — incluye aquellos pacientes con afectación documentada anatomopatológicamente de ganglios regionales o la presencia de metástasis satélite o “en tránsito” (N1-N3). Estadio IV — Pacientes con metástasis a distancia. (2) Considerar tratamiento quirúrgico de las metástasis en pacientes con metástasis limitadas a distancia por el efecto sobre la supervivencia. (3) Considerar radioterapia en pacientes con metástasis cerebrales. (4) El tratamiento de primera línea del melanoma metastásico incluye actualmente monoterapia con dacarbazina, temozolomida, fotemustina, carboplatino e interleukina 2 (IL2). De todos ellos, la dacarbazina es considerada como el tratamiento de referencia. Existen estudios para la utilización de ipilimumab en primera línea de tratamiento, pero esta indicación no está autorizada y no existe suficiente experiencia acumulada como para avalar su uso en primera línea. (5) En pacientes con la mutación BRAF V600 y enfermedad agresiva se debe considerar el uso de vemurafenib, tanto en 1ª como en 2ª línea; en pacientes con buen estado general se puede considerar el uso de inmunoterapia con dosis altas de IL-2 en base a la evidencia publicada. Dada la ausencia de estudios comparativos, se debe considerar la posibilidad de incluir a los pacientes en ensayos clínicos en marcha.



REFERENCIAS

1. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL, Laman SD, Kottschade LA, Maples WJ, Pittelkow MR, Pulido JS, Cameron JD, Creagan ET; Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007 Mar;82(3):364-80.

2. Martínez Jáñez N. Melanoma. Disponible en <http://www.seom.org/infopublico/info-tipos-cancer/melanoma> (Acceso Septiembre 2012).

3. Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. *Melanoma Res.* 2012 Sep 16.

4. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierbeck G, Tilgen W, Seiter S, Gore M, Aamdal S, Cebon J, Coates A, Dreno B, Henz M, Schadendorf D, Kapp A, Weiss J, Fraass U, Statkevich P, Muller M, Thatcher N. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000 Jan;18(1):158-66. Erratum in: *J Clin Oncol* 2000 Jun;18(11):2351.

5. Agarwala SS, Kirkwood JM. Interferons in melanoma. *Curr Opin Oncol.* 1996 Mar;8(2):167-74.

6. Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am.* 2000 Feb;6 Suppl 1:S11-4.

7. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res.* 2001 Feb;11(1):75-81.

8. Assessment Report For Yervoy (ipilimumab). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf (Acceso Septiembre 2012)

9. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urban WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23. Epub 2010 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Sep 23;363(13):1290.

10. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000 Mar;19(1):21-34.

11. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, Eggermont A, Grabbe S, Gonzalez R, Gille J, Peschel C, Schadendorf D, Garbe C, O'Day S, Daud A, White JM, Xia C, Patel K, Kirkwood JM, Keilholz U. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line

treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol.* 2009 Jun 10;27(17):2823-30. Epub 2009 Apr 6.

12. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, Abrams J, Sznol M, Parkinson D, Hawkins M, Paradise C, Kunkel L, Rosenberg SA. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol.* 1999 Jul;17(7):2105-16.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Antonio Blázquez Pérez.

Departamento de Medicamento de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

Jorge Camarero Jiménez.

División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

Concepción Prieto Yerro.

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Unidad CHMP de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

Arancho Sancho López.

Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid.

María Luisa Suárez Gea.

Jefe de División de Farmacología y Evaluación Clínica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid

Elisa Sulleiro Avendaño.

Unidad CHMP de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.