

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**IPILIMUMAB PARA PACIENTES CON
MELANÓMA METASTÁSICO**

**Ipilimumab for patients with metastatic
melanoma**

Informe de Respuesta Rápida N°265

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Mayo de 2012

Miembro de la International Network of Agencies
for Health Technology Assessment



El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Francisco Caccavo
Dra. Lucila Rey Ares
Dr. Andres Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dr. Demián Glujovsky
Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 265

Ipilimumab para pacientes con melanoma metastásico

Fecha de realización: Mayo de 2012

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Este documento es un informe técnico del Grupo de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y
Sanitaria

Dirección

Dr. Andres Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Silvana Cesaroni
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dra. Analía López
Dra. Virginia Meza
Dr. Alejandro Regueiro
Dra. Lucila Rey Ares
Dr. Juan Ignacio Rojas
Dra. Marina Romano
Dra. Pilar Valanzasca
Dr. Francisco Caccavo
Lic. Daniela Moraes Morelli
Lic. María Urtasun Lanza

Para Citar este informe:

Caccavo F, Rey Ares L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. ***Ipilimumab para pacientes con melanoma metastásico***. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 265 Buenos Aires, Argentina. Mayo 2012. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

IPILIMUMAB PARA PACIENTES CON MELANOMA METASTÁSICO

Introducción

El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel y es generalmente fatal si no se lo detecta y trata oportunamente. Su incidencia aproximada es de tres a cinco cada 100.000 personas. Al momento del diagnóstico, un 10% de los casos tienen metástasis. La supervivencia promedio de los pacientes con melanoma metastásico es de 6 a 9 meses, con una supervivencia a 5 años del 15%. No existe un tratamiento de primera o segunda línea consensuado en la actualidad, siendo la quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia algunas de las opciones, todas con escasa efectividad. Se propone al Ipilimumab como una alternativa terapéutica para el melanoma metastásico.

Tecnología

El Ipilimumab es un anticuerpo humano monoclonal que interferiría en la interacción entre CTLA-4 y su ligando (B7) en la célula presentadora de antígeno, causando un bloqueo de su función inmunomoduladora, aumentando el número y la actividad de linfocitos T quienes atacarían el tumor.

El tratamiento consiste en la administración de 3mg/kg de Ipilimumab en forma endovenosa, cada tres semanas. El régimen completo comprende 4 dosis, que deberán ser administradas de acuerdo a la tolerancia, independientemente de la aparición de nuevas lesiones o del crecimiento de las existentes.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas DARE, NHS EED en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

Resultados

Para el presente reporte se incluyeron una revisión sistemática, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y datos de cobertura de 7 financiadores de servicios de salud.

En abril de 2011, una revisión sistemática evaluó 1 ECA, 1 estudio cuasi-experimental y 3 estudios de Fase II. El ECA aleatorizó 676 pacientes a recibir 3mg/Kg de ipilimumab y la vacuna gp100, ipilimumab sólo o la vacuna gp100 sola. Los pacientes que recibieron ipilimumab y gp100 tuvieron una supervivencia global media mayor en comparación con gp100 sola (10 vs 6,4 meses, RR = 0,68, p <0,01). También se demostró beneficio en la supervivencia global

en el grupo que recibió ipilimumab como monoterapia comparado con gp100 (10,1 vs 6,4 meses, RR=0,66, $p<0.01$). No se encontró diferencia significativa en la sobrevida global entre los dos grupos que recibieron ipilimumab (RR = 1,04, $p=0.76$). Más del 80% de los participantes reportaron eventos relacionados al tratamiento (inmuno-relacionados). Los más comunes son de baja gravedad (rash, prurito, diarrea) y con buena respuesta a la administración sistémica de corticosteroides.

En 2011, un ECA evaluó 502 pacientes con diagnóstico de melanoma irresecable o metastásico sin tratamiento previo que recibieron ipilimumab 10mg/Kg y dacarbazina 850mg por m² de superficie corporal o placebo y dacarbazina a la misma dosis. La tasa media de sobrevida en el grupo ipilimumab-dacarbazina fue de 11,3 meses vs 9,1 meses en el grupo dacarbazina, con tasas de sobrevida en ambos grupos respectivamente de 20,8% y 12,2% a 3 años (RR para muerte con ipilimumab-dacarbazina: 0,72; $P<0,01$). Un 56,3% de los pacientes tratados con ipilimumab más dacarbazina experimentaron eventos de grado 3 o 4, en comparación con 27,5% del grupo tratado con dacarbazina y placebo ($P<0,001$). No ocurrieron muertes o perforaciones gastrointestinales relacionadas a la droga en el grupo ipilimumab más dacarbazina.

Los agentes financiadores de salud consultados coinciden en aprobar el ipilimumab para el tratamiento de primera línea y de segunda línea de melanoma irresecable y metastásico que tengan una expectativa de vida mayor a 4 meses, en estado ambulatorio capaces de realizar trabajos de baja intensidad y que no estén recibiendo tratamiento inmunosupresivo o con glucocorticoides.

El costo en Argentina sin incluir el IVA (Impuesto al Valor Agregado) de 50 mg de ipilimumab es de U\$S 6.000. El esquema completo de ipilimumab es de 4 dosis de 3 mg/kg.

Conclusiones

La utilización del ipilimumab para el tratamiento del melanoma metastásico, tanto como tratamiento de primera como de segunda línea, debe ser evaluada considerando que no existe en la actualidad tratamiento estándar para dicha patología, aunque el uso de la dacarbazina se encuentra muy extendido.

Si bien la evidencia hallada proviene de ECAs, ninguno de los estudios comparó directamente ipilimumab contra dacarbazina o placebo. Ipilimumab como monoterapia demostró ser superior que vacuna gp100 y combinado con dacarbazina demostró ser superior a dacarbazina como monoterapia.

Si bien la costo-efectividad no ha sido evaluada, debería tenerse en cuenta que el costo de tratamiento con ipilimumab es aproximadamente 40 veces superior al del tratamiento con dacarbazina.

ABSTRACT**IPILIMUMAB FOR PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA****Introduction**

Melanoma is the most aggressive form of skin cancer and it is generally fatal if not timely detected and treated. Its incidence is approximately three to five every 100,000 people. At the time of diagnosis, 10% of the cases already have metastases. Average survival of patients with metastatic melanoma is six to nine months, with a 15% 5-year survival. At present, there is no consensus on first or second line treatment; chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy are some of the choices, all of them with very low efficacy. Ipilimumab is proposed as a therapeutic alternative for metastatic melanoma.

Technology

Ipilimumab is a monoclonal human antibody that would interfere with the interaction between CTLA-4 and its ligand (B7) in the antigen presenting cell, blocking the immunomodulating function, increasing the number and activity of T lymphocytes which would attack the tumor. Treatment consists of intravenous administration of 3 mg/kg Ipilimumab, every three weeks. The complete scheme consists of 4 doses which should be administered based on tolerance and regardless of the presentation of new lesions or growth in the existing ones.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and issues related to coverage policies for the use of ipilimumab in patients with metastatic melanoma.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases: DARE, NHS EED, on Internet general search engines, in health technology evaluation agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews; controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments and economic evaluations; clinical practice guidelines and coverage policies of other health systems.

Results

In this report, one systematic review, one randomized clinical trial (RCT) and coverage information from 7 health sponsors were used.

In April 2011, one systematic review assessed 1 RCT, 1 quasi-experimental study and 3 Phase II studies. The RCT randomized 676 patients to 3 mg/kg ipilimumab and the gp100 vaccine, ipilimumab alone or the gp100 vaccine alone. Those patients who received ipilimumab and gp100 had a higher mean overall survival when compared with gp100 alone (10 vs. 6.4 months, RR = 0.68, p <0.01). It also showed benefits in overall survival in the group receiving ipilimumab as monotherapy in comparison with gp100 (10.1 vs. 6.4 months, RR=0.66, p<0.01). There was no significant difference in the overall survival between the groups receiving ipilimumab (RR = 1.04, p=0.76). More than 80% of the participants reported treatment related events (immune-

related). The most common ones are mild (rash, itching, diarrhea) and with good response to the systemic administration of corticosteroids.

In 2011, one RCT assessed 502 patients with treatment-naive unresectable or metastatic melanoma who received 10 mg/kg ipilimumab and 850 mg/m² body surface dacarbazine or placebo and dacarbazine at the same dose. Mean survival rate for the ipilimumab-dacarbazine group was 11.3 months vs. 9.1 months in the dacarbazine group, with survival rates in both groups after 3 years of 20.8% and 12.2% respectively (RR for death with ipilimumab-dacarbazine: 0.72; P<0.01). Approximately 56.3% of the patients treated with ipilimumab plus dacarbazine experienced Grade 3 or 4 events, compared with 27.5% in the group treated with dacarbazine and placebo (P<0.001). There were no drug-related deaths or gastrointestinal perforations in the ipilimumab plus dacarbazine group.

The health sponsors surveyed agreed to approve ipilimumab as first and second-line treatment for patients with unresectable and metastatic melanoma with a life expectancy longer than 4 months, in ambulatory conditions and capable of performing low intensity activities and who are not receiving immunosuppressive or glucocorticoid therapy.

In Argentina, the cost of 50 mg ipilimumab is US\$ 6.000 (VAT not included). The complete ipilimumab scheme is 4 doses of 3 mg/kg.

Conclusions

The ipilimumab use for the treatment of metastatic melanoma, both as first and second line therapy should be assessed considering that, currently, there is no standard treatment for this disease, although the use of dacarbazine is widespread.

Even though the evidence found comes from RCTs, none of the studies directly compared ipilimumab versus dacarbazine or placebo. Ipilimumab as monotherapy proved to be better than the gp100 vaccine and in combination with dacarbazine, proved to be better than dacarbazine as monotherapy.

Although its cost-effectiveness has not been evaluated, it should be considered that the cost of the ipilimumab therapy is approximately 40 times higher than that of dacarbazine therapy.

RESUMO**IPILIMUMAB PARA PACIENTES COM MELANOMA METASTÁSICO****Introdução**

O melanoma é a forma mais agressiva de câncer de pele e geralmente é fatal se não é detectado e tratado oportunamente. Sua incidência aproximada é de três a cinco para cada 100.000 pessoas. No ato do diagnóstico, 10% dos casos tem metástase. A sobrevida média dos pacientes com melanoma metastático é de seis a nove meses, com uma sobrevida de 15% aos 5 anos. Não existe, atualmente, consenso de um tratamento de primeira ou segunda linha, sendo a quimioterapia, radioterapia e imunoterapia algumas opções, todas com escassa efetividade. Se propõe o Ipilimumab como uma alternativa terapêutica para o melanoma metastático.

Tecnologia

O Ipilimumab é um anticorpo humano monoclonal que interferiria na inter-relação entre CTLA-4 e seu ligante (B7) na célula apresentadora de antígeno, causando um bloqueio de sua função imuno moduladora, aumentando o número e a atividade de linfócitos T que atacariam o tumor.

O tratamento consiste na administração de 3mg/Kg de Ipilimumab em forma endovenosa a cada 3 semanas. O regime completo compreende quatro doses que deverão ser administradas de acordo a tolerância, independentemente da aparição de novas lesões ou do crescimento das já existentes.

Objetivo

Avaliar a evidencia disponível sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados às políticas de cobertura para uso de Ipilimumab em pacientes com melanoma metastático.

Métodos

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficos DARE, NHS, EED, em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologia em saúde e financiadores de saúde. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologia em saúde e econômicas, guias de prática clínica e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde.

Resultados

Em abril de 2011, uma revisão sistemática avaliou um ECA, um estudo quase-experimental e três estudos de Fase II. O ECA aleatorizou 676 pacientes que receberam 3mg/Kg de Ipilimumab e vacina gp100, somente Ipilimumab ou somente a vacina gp100. Os pacientes que receberam Ipilimumab e gp100 tiveram uma sobrevida global média maior comparado com gp100 (10 vs 6,4 meses, RR=0,68, p<0.01). Também demonstrou-se benefício na vida global no grupo que recebeu Ipilimumab como monoterapia comparado com gp100 (10,1 vs 6,4 meses, RR=0,66, p<0.01). Não se encontrou diferença significativa na sobrevida global entre os dois grupos que receberam Ipilimumab (RR=1,04, p=0.76). Mais de 80% dos participantes

reportaram eventos relacionados ao tratamento (imuno-relacionados). Os mais comuns foram de baixa gravidade (rash, prurido, diarreia) e com boa resposta a administração sistêmica de corticoides.

Em 2011, um ECA avaliou 502 pacientes com diagnóstico de melanoma irressecável ou metastático sem tratamento prévio que receberam Ipilimumab 10 mg/Kg e dacarbazina 850 mg/m² de superfície corporal ou placebo e dacarbazina com a mesma dose. A taxa média de sobrevida no grupo Ipilimumab-dacarbazina foi de 11,3 meses vs 9,1 meses no grupo dacarbazina, com taxas de sobrevida em ambos grupos, respectivamente, de 20,8% e 12,2% a 3 anos (RR para morte com Ipilimumab-dacarbazina:0.72, p<0.01). Um 56,3% dos pacientes tratados com Ipilimumab mais dacarbazina experimentaram eventos de grau 3 ou 4, em comparação com 27,5% do grupo tratado com dacarbazina e placebo (p<0.001). Não ocorreram mortes ou perfuraciones gastrointestinais relacionadas à droga no grupo Ipilimumab mais dacarbazina.

Os agentes financiadores de saúde consultados coincidem em aprovar o Ipilimumab para tratamento de primeira e segunda linhas de melanoma irressecável ou metastático que tenham uma expectativa de vida maior a 4 meses, em estado ambulatorial, capazes de realizar trabalhos de baixa intensidade e que não estejam recebendo tratamento imunossupressivo ou com corticoides.

O custo na Argentina sem incluir IVA (Imposto ao Valor Agregado) de 50 mg de Ipilimumab é de US\$ 6.000. O esquema completo de Ipilimumab é de cuatro doses de 3 mg/Kg.

Conclusiones

A utilização do Ipilimumab para tratamento do melanoma metastático, tanto como tratamento de primeira como de segunda linha, deve ser avaliada considerando que não existe atualmente tratamento standard para tal patologia, ainda que o uso da dacarbazina encontra-se muito estendido.

Si bem a evidência encontrada provem de ECAs, nenhum dos estudos comparou diretamente Ipilimumab contra dacarbazina ou placebo. Ipilimumab como monoterapia demonstrou ser superior que a vacina gp100 e combinado com dacarbazina demonstrou ser superior a dacarbazina como monoterapia.

Si bem a custo-efetividade não tenha sido avaliada, deveria ter-se em conta que o custo do tratamento com Ipilimumab é aproximadamente 40 vezes superior ao do tratamento com dacarbazina.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El melanoma es un tumor maligno de los melanocitos, los cuales son células que se derivan de la cresta neural y producen el pigmento melanina. A pesar de que la mayoría de los melanomas se originan en la piel, también podrían crecer en las superficies mucosas o en otros lugares a los cuales han emigrado las células de la cresta neural. El melanoma se presenta predominantemente en adultos y más de 50% de los casos surgen en áreas de la piel que son aparentemente normales.¹ El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel y es generalmente fatal si no se lo detecta y trata. La edad promedio de diagnóstico es a los 50 años, pero un 20% de los casos ocurren entre los 15 y 39 años de edad.² Su incidencia en Latinoamérica es de 3,1 cada 100.000 personas³; es apenas mayor en hombres que en mujeres y algunas estimaciones sugieren que estaría duplicándose cada 10 o 20 años y su mortalidad también aumenta más rápidamente que la de la mayoría de los cánceres.² En sus etapas tempranas el melanoma es generalmente asintomático y, si se lo detecta antes de que se haya diseminado, puede ser curado. Sin embargo, al momento del diagnóstico, un 10% de los casos ya tienen metástasis. La sobrevida promedio en estos casos es de seis a nueve meses, y la sobrevida a cinco años es entre 5 y 15%. El tratamiento de los casos de melanoma metastásico (o estadio IV) es usualmente manejado por el oncólogo.² Los pacientes en este estadio deberían, preferentemente, recibir tratamiento en el marco de ensayos clínicos. No obstante, no existen ensayos disponibles para todos los pacientes que padecen melanoma metastásico. En los casos de enfermedad avanzada, con múltiples metástasis en diferentes regiones del cuerpo, puede considerarse inicialmente el tratamiento paliativo con citostáticos de buena tolerabilidad como dacarbazina, taxanos, fotemustina u otros; citoquinas (interferones, interlequina-2) o combinaciones. No existe tratamiento estándar. A pesar de esto, la dacarbazina es considerada como droga de referencia en este tipo de situaciones. En casos de enfermedad metastásica muy agresivos, poliquimioterapia con regímenes de Vindesina y Dacarbazina, Paclitaxel y Carboplatino o Cisplatino, pueden producir respuestas parciales y estabilizaciones en un número significativo de pacientes. En cualquier caso, el impacto global del tratamiento sistémico en la sobrevida de los pacientes con melanoma metastásico es cuestionable. Algunos centros utilizan interlequina-2 (IL-2) como primera línea de tratamiento cuando la carga de enfermedad es baja, a pesar de que no se ha realizado ningún ECA que demuestre beneficio en la tasa de sobrevida con ningún tipo de bioquimioterapia, incluyendo IL-2. El tratamiento quirúrgico de metástasis viscerales sería apropiado sólo para casos muy específicos, con manifestaciones tumorales aisladas y buena respuesta al tratamiento. La radioterapia paliativa solo se considera en aquellos casos de metástasis cerebrales sintomáticas o metástasis óseas que provoquen dolor al paciente.⁴

Se propone al Ipilimumab como una alternativa terapéutica para el melanoma metastásico.

2. LA TECNOLOGÍA

El melanoma es considerado un tumor inmunosensible debido a que existe la posibilidad de regresión espontánea. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que ejerce un efecto inhibitorio sobre la molécula CTLA-4 (del inglés “*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*”). El CTLA-4 es un miembro de la súper-familia de las inmunoglobulinas (presente en los linfocitos T) que actúa como inmunomodulador negativo de la respuesta inmune, y jugaría un rol clave en la respuesta tumoral. El mecanismo de acción de Ipilimumab es conocido como inmunopotenciación. Cuando el sistema inmune detecta un antígeno extraño se desencadena una respuesta inmunológica. Un elemento importante en esta respuesta es la producción de linfocitos T “*helper*”, que tienen la capacidad de modular la magnitud de la misma, bien potenciándola o minimizándola. El Ipilimumab funciona bloqueando al CTLA-4, que tendría un rol en la vía de minimización de la respuesta inmune. Precisamente, Ipilimumab interfiere en la interacción entre CTLA-4 y la molécula B7, esta última presente en las células presentadoras de antígenos, causando un bloqueo de la función de CTLA-4. De esta manera, Ipilimumab frenaría el efecto de modulación negativa (o minimización) de la respuesta inmune, y permitiría un aumento en el número y en la actividad de los linfocitos T que estarían en condiciones de atacar y destruir las células neoplásicas. El tratamiento comprende cuatro dosis de 3mg/kg Ipilimumab en forma endovenosa, en un período de noventa minutos, cada tres semanas. Dado su novedoso mecanismo de acción, los pacientes que reciben Ipilimumab no siguen un patrón de respuesta convencional. Típicamente, los agentes quimioterápicos reducen el tamaño tumoral, alcanzando una disminución de la carga tumoral en cuestión de semanas (luego de varios ciclos de terapia citotóxica inicial). Si la reducción de tamaño es significativa, se considerará como respuesta al tratamiento. Cuando se realiza tratamiento con Ipilimumab, el tamaño tumoral aumenta por un período corto de tiempo (debido al influjo de células inflamatorias), luego del cual comienza a achicarse. Por este motivo, si se consideraran los parámetros convencionales de evaluación de respuesta a tratamiento, parecería que el tumor hubiera progresado. Sin embargo, esto sería incorrecto y el tumor podría encontrarse respondiendo al tratamiento con Ipilimumab. Las evaluaciones tempranas no captan fielmente la evolución clínica, porque el mecanismo de acción del Ipilimumab requiere de tiempo para demostrar su eficacia clínica. Esta es una diferencia crucial entre el Ipilimumab y otros tratamientos para el melanoma, con mecanismos de acción diferentes ya que los pacientes deberían recibir el régimen completo (cuatro dosis) de acuerdo a la tolerancia del mismo, independientemente de la aparición de nuevas lesiones o del crecimiento de las existentes². Ipilimumab se encuentra aprobado para su uso en el tratamiento del melanoma metastásico en pacientes que hubieran recibido tratamiento previo por múltiples agencias sanitarias, incluyendo a la FDA⁵ y EMA⁶ y, sin especificación sobre el tratamiento previo, por la ANMAT⁷.

3. OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de Ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando las siguientes estrategias: (ipilimumab[Supplementary Concept] OR ipilimumab[tw]) AND (Neoplasm Metastasis[Mesh] OR Metastas*[tiab] OR micrometastas*[tiab]) systematic[sb] AND ((ipilimumab[Supplementary Concept] OR ipilimumab[tw]) AND (Neoplasm Metastasis[Mesh] OR Metastas*[tiab] OR micrometastas*[tiab])).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

5. RESULTADOS

Para el presente reporte se incluyeron una revisión sistemática, un ensayo clínico aleatorizado (ECA), y además se reportan datos de cobertura de financiadores de servicios de salud.

En abril de 2011, una revisión sistemática realizada por Culver y col. evaluó un ECA, un estudio cuasi-experimental y tres estudios de Fase II. El ECA, realizado en junio de 2010, incluyó 676 pacientes que recibieron Ipilimumab y la vacuna gp100, Ipilimumab sólo o la vacuna gp100 sola. Gp-100 es una proteína melanosomal incluida en la vacuna que tiene la capacidad de desencadenar una respuesta inmunológica; sin embargo, no se ha correlacionado con una mayor respuesta antitumoral. Algunos estudios han sugerido, aunque de manera no concluyente, que cuando se la administra concomitantemente con IL-2, gp100 tendría un efecto sinérgico, provocando una mayor respuesta clínica. Dado que no existe tratamiento estándar para el melanoma metastásico no tratado previamente, la rama gp100 fue usada como control. Los pacientes que recibieron Ipilimumab y gp100 tuvieron una sobrevida global media mayor en comparación con gp100 sola (10 vs 6,4 meses, RR = 0,68, p <0,01). También se demostró beneficio en la sobrevida global en el grupo que recibió Ipilimumab como monoterapia comparado con gp100 (10,1 vs 6,4 meses, RR=0,66, p <0,01). No se encontró diferencia significativa en la sobrevida global entre los dos grupos que recibieron Ipilimumab (RR = 1,04, p= 0,76). Los valores de mediana de sobrevida libre de enfermedad para el grupo de Ipilimumab más gp100, Ipilimumab como monoterapia y gp100 sola fueron de 2,76 (95 % IC 2,73 a 2,79), 2,86 (95 % IC 2,76 a 3,02), y 2,76 (95 % IC 2,76 a 2,83) meses, respectivamente.

Un 56,3% de los pacientes tratados con Ipilimumab más dacarbazina experimentaron eventos de grado 3 o 4, en comparación con 27.5% del grupo tratado con dacarbazina y placebo ($P < 0.001$). No ocurrieron muertes o perforaciones gastrointestinales relacionadas a la droga en el grupo Ipilimumab más dacarbazina. Para determinar la dosis más efectiva, un estudio de fase 2 randomizó 217 pacientes con melanoma en estadíos III o IV a recibir Ipilimumab a dosis de 0,3 mg/kg, 3 mg/kg, o 10 mg/kg cada 3 semanas. La tasa global de mejor respuesta al tratamiento (TGMRT) fue resultado primario, definida como la fracción de pacientes que presentaron respuesta parcial o respuesta completa, de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud. La TGMRT para el 0,3-mg/kg, 3-mg/kg, and 10-mg/kg grupos fue de 0%, 4,2%, y 11,1% respectivamente; y a las 24 semanas, las tasas de progresión libre de enfermedad para cada grupo fueron de 2,7% (95% IC 0 a 7.3), 12,9% (95% IC 0 a 25,9), y 18,9% (IC 7,9 a 28,9). La TGMRT aumentó significativamente a medida que la dosis de Ipilimumab aumentó ($p < 0,01$). Se observó beneficio clínico, a pesar de que la mitad de los pacientes presentaban indicadores de mal pronóstico, tales como enfermedad visceral y niveles de lactato deshidrogenasa elevados. Este ensayo no tenía poder suficiente para detectar diferencias en la sobrevida. Debido a que los resultados en este estudio demostraron una TGMRT superior con Ipilimumab a 10mg/kg, se realizó un estudio abierto de fase 2, a una sola rama, para evaluar la eficacia de Ipilimumab 10 mg/kg en 155 pacientes con melanoma en estadio III o IV que hubieran recibido tratamiento previo. Se observó una TGMRT de 5,8% con una sobrevida global media de 10,2 meses. Los resultados de este estudio sirvieron para proponer a Ipilimumab como tratamiento efectivo en pacientes melanoma metastásico, a pesar de la presencia de múltiples indicadores de mal pronóstico. Un tercer estudio abierto de fase 2 randomizó 76 pacientes a recibir 4 dosis de Ipilimumab a 3 mg/kg como monoterapia por 4 semanas o asociado a dacarbazina 250 mg/m² de superficie corporal. No se encontraron diferencias en la TGMRT o en la tasa de control de enfermedad entre las dos ramas. Se demostró una mayor tasa de respuesta total en el grupo que recibió tratamiento combinado (14,3%) que en el que recibió monoterapia (5,4%). La tasa media de sobrevida fue apenas mayor en el grupo que recibió tratamiento combinado que en el que recibió monoterapia (14,3 vs 11,4 meses); las tasas de sobrevida a los 12, 2 y 36 meses también fueron mayores (62%, 24%, 20% vs 45%, 21%, 9%) aunque este estudio no posee poder suficiente para demostrar una mejoría en la sobrevida. Este estudio sugiere la posibilidad de que la dacarbazina aporte algún beneficio adicional cuando se administra conjuntamente con Ipilimumab.

Los eventos adversos del Ipilimumab son frecuentes. Más del 80% de los participantes de los estudios reportaron eventos que se consideraron como relacionados al tratamiento. La mayor parte de estos fueron eventos inmuno-relacionados, que pueden afectar todas las áreas anatómicas, pero más comúnmente son de tipo gastrointestinal, hepático, endócrino y dermatológico. Los más predominantes, son de baja gravedad y afectan a la piel (rash, prurito)

y al aparato gastrointestinal (diarrea) y están relacionados a la dosis. Entre un 10-17% de los participantes reportaron eventos inmuno-relacionado de gravedad media y también hubo muertes de causa inmuno-relacionada, aunque sólo en el ECA (8 casos en el grupo de Ipilimumab y gp100, 4 casos en Ipilimumab solo y 2 casos en gp100 sola). El tratamiento estándar para los eventos inmuno-relacionados es la administraciones sistémica de corticosteroides, dado que la mayoría de los eventos responden adecuadamente sin necesidad de agregar ningún otro tratamiento. La revisión concluye que Ipilimumab a una dosis de 10mg/Kg en combinación con dacarbazina, comparado con dacarbazina más placebo, mejora la supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico no tratado previamente. El tipo de eventos fue en la línea de estudios previos, pero demostró menores tasas de complicaciones hepáticas y perforaciones gastrointestinales que estudios previos

En 2011, un ECA realizado por Robert y col⁸ evaluó 502 pacientes con diagnóstico de melanoma irresecable (estadío III) o metastásico (estadío IV), sin tratamiento previo, que recibieron Ipilimumab 10mg/Kg y dacarbazina 850mg por m² de superficie corporal, o placebo y dacarbazina 850mg por m² de superficie corporal. Se excluyeron del mismo aquellos pacientes que tuvieran metástasis cerebrales, melanoma primario ocular o mucoso. Los resultados se analizaron recién luego de 37 meses de que se hubiera randomizado el último paciente. Los resultados comparados en ambos grupos fueron tasa media de supervivencia, tiempo sin progresión de la enfermedad, tasa de control de la enfermedad y tasa de mejor respuesta global. La tasa media de sobrevivida en el grupo Ipilimumab-dacarbazina fue de 11,3 (IC 95%, 9.4 a 13.6) meses vs 9,1 meses (IC 95%, 7,8 a 10,5) en el grupo dacarbazina, con tasas de sobrevivida en ambos grupos respectivamente de 47,3% y 36,3% a 1 año, 28,5% y 17,9% a 2 años, y 20,8% y 12,2% a 3 años (RR para muerte con Ipilimumab-dacarbazina: 0,72; P<0,01). La media de tiempo sin progresión de la enfermedad fue similar en ambos grupos. La tasa de control de la enfermedad (tanto respuesta completa como parcial, o estabilización de la enfermedad) no mostró diferencia significativa entre los dos grupos: 33,2% en el grupo Ipilimumab–dacarbazina y 30,2% en el grupo que recibió sólo dacarbazina (P= 0,41). La tasa de tasa de mejor respuesta global (respuesta completa o parcial al tratamiento) mostró una tendencia favorable aunque no significativa de 15,2% del grupo Ipilimumab-dacarbazina vs 10,3% del grupo que recibió sólo dacarbazina (P= 0,09). Los eventos adversos (de todas las gravedades) que presentaron mayor incidencia en el grupo Ipilimumab-dacarbazina que en el grupo que recibió sólo dacarbazina incluyeron elevación de los niveles de alanino aminotransferasa (33,2% vs 5,6%), elevación de los niveles de aspartato aminotransferasa (29,1% vs. 5,6%), diarrea (36,4% vs. 24,7%), prurito (29,6% vs. 8,8%) y rash cutáneo (24,7% vs. 6,8%). Eventos severos (grados 3 o 4) ocurrieron en 56,3% de los pacientes que recibieron Ipilimumab-dacarbazina y en 27.5% del grupo placebo-dacarbazina (P<0.001). A diferencia de estudios previos, no se reportaron perforaciones gastrointestinales. Los eventos severos

atribuidos a la medicación fueron aquellos considerados inmunomediados y ocurrieron en un 38,1% de los pacientes en el grupo Ipilimumab–dacarbazina y en 4,4% de los pacientes en el grupo dacarbazina. La reacción adversa inmunomediada de gravedad 3 o 4 más común fue la hepatitis, que se observó en 31,6% en el grupo Ipilimumab-dacarbazina y en 2,4% en el grupo dacarbazina. Independientemente de su gravedad, las reacciones adversas hepáticas inmunomediadas fueron generalmente reversibles con el tratamiento con corticoides especificado en el protocolo.

El ensayo concluye que hubo una mejoría significativa en la sobrevida global en los pacientes que recibieron tratamiento con Ipilimumab más dacarbazina en comparación con el grupo que recibió dacarbazina más placebo. Se observó un aumento en las enzimas hepáticas que fue más frecuente que lo esperado en la rama de tratamiento combinado. Otros eventos (como enterocolitis o endocrinopatías) también fueron observados, aunque a una tasa menor a la esperada. Los eventos adversos pudieron ser adecuadamente controlados siguiendo guías de tratamiento bien establecidas.

5.1 Políticas de cobertura

Se consultaron 7 agentes financiadores de salud⁹⁻¹⁶. Todos coinciden en aprobar el Ipilimumab como tratamiento de primera o de segunda línea para el melanoma irresecable (estadío III) y metastásico (estadío IV), en aquellos pacientes que tengan una expectativa de vida mayor a 4 meses, que se encuentren en estado ambulatorio y sean capaces de realizar trabajos de baja intensidad y que no estén recibiendo tratamiento inmunosupresivo o con glucocorticoides.

5.2 Costos

El costo en Argentina sin incluir el IVA (Impuesto al Valor Agregado) de 50 mg de Ipilimumab es de U\$S 6.000. El esquema completo de Ipilimumab es de 4 dosis de 3 mg/kg.

6. CONCLUSIONES

La utilización del Ipilimumab para el tratamiento del melanoma metastásico, tanto como tratamiento de primera como de segunda línea, debe ser evaluada considerando que no existe en la actualidad tratamiento estándar para dicha patología, aunque el uso de la dacarbazina se encuentra muy extendido.

Si bien la evidencia hallada proviene de ECAs, ninguno de los estudios comparó directamente Ipilimumab contra dacarbazina o placebo. Ipilimumab como monoterapia demostró ser superior que vacuna gp100 y combinado con dacarbazina, demostró ser superior a dacarbazina como monoterapia.

Si bien la costo-efectividad no ha sido evaluada, debería tenerse en cuenta que el costo de tratamiento con Ipilimumab es aproximadamente 40 veces superior al del tratamiento con dacarbazina.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Melanoma: Tratamiento: Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU.; 2012:
<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/melanoma/HealthProfessional/page1/AllPages/Print#1>. Accessed 07/05/2012.
2. Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma: Liverpool Reviews and Implementation Group; 2011: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12092/56688/56688.pdf>. Accessed 07/05/2012.
3. Leitner RMC. Epidemiología del melanoma cutáneo. *Revista argentina de dermatología*. 2006;87:86-97.
4. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Jost L, Pentheroudakis G. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. May 2010;21 Suppl 5:v194-197.
5. APPLICATION NUMBER: 125377Orig1s000: FDA - CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH; 2011:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125377Orig1s000SumR.pdf. Accessed 14/05/2011.
6. European Medicines Agency - Science Medicines Health; 2011:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002213/WC500106522.pdf. Accessed 14/05/2012.
7. Disposición 7312. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T.; 2011:
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7312-11.pdf. Accessed 14/05/2012.
8. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. Jun 30 2011;364(26):2517-2526.
9. Ipilimumab (MDX-010) for unresectable stage III or IV metastatic melanoma - first or second line treatment. Birmingham: National Horizon Scanning Centre - News on emerging technologies in healthcare; 2008:
http://www.google.com.ar/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CGMQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.nhsc-healthhorizons.org.uk%2Ffiles%2Fdownloads%2F1146%2F1652.f1ab690f8575654204e277a3c1642c08.pdf&ei=LJKyT4WhHoq49OS304H2CA&usq=AFOjCNFh1gBYj7A9-GR_vfu8xtfkyZOsYA. Accessed 15/05/2012.
10. Ipilimumab (Yervoy™). sl: CIGNA; 2011: http://www.cigna.com/assets/docs/health-care-professionals/coverage_positions/ph_1111_coveragepositioncriteria_yervoy.pdf. Accessed 15/08/2011.
11. Clinical Policy Bulletin: Ipilimumab (Yervoy). Hartford, CT: Aetna; 2012:
http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0815.html. Accessed 15/05/2012.
12. July 2011 Update of the Ambulatory Surgical Center (ASC) Payment System. Washington DC: Centers for Medicare & Medicaid Services; 2011: <http://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Transmittals/downloads/R2235CP.pdf>. Accessed 15/05/2012.
13. 2011 DRUG & LCD UPDATES. Riverview, FL: Flasco; 2011:
<http://flasco.org/Resources/Documents/2011%20DRUG%20UPDATES.pdf>. Accessed 15/05/2012.
14. Ipilimumab (Yervoy). sl2011: <http://www.healthpartners.com/files/58364.pdf>.
15. Yervoy™ (ipilimumab): HUMANA; 2011:
http://apps.humana.com/tad/tad_new/Search.aspx?criteria=ipilimumab&searchtype=freetext. Accessed 15/05/2012.

16. Medica Part D Closed Formulary Prior Authorization Requirements. Wisconsin: Medica Health Plans; 2012:
http://apps.humana.com/tad/tad_new/Search.aspx?criteria=ipilimumab&searchtype=freetext.