

Ipilimumab en Melanoma avançat

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 7/7/2011

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Ipilimumab

Declaració Conflicte d'Interessos dels autors: No es declaren conflictes d'interessos

2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Indicació clínica sol·licitada: Tractament de pacients amb melanoma avançat prèviament tractats. Sol·licitud via ús compassiu, segons PNT de medicaments especials. Decisió d'avaluació segons acord CFT 2010_04.

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Ipilimumab 5 mg/ml

Nom comercial: Yervoy (EEUU)

Laboratori: Bristol-Myers Squibb

Grup terapèutic. Denominació: --

Codi ATC: --

Via d'administració: Endovenosa

Tipus de dispensació: H

Via de registre: Actualment en curs el programa d'accés expandit d'ipilimumab en pacients amb melanoma avançat tractats prèviament.

La sol·licitud del fàrmac és com a ús compassiu amb cost a càrrec de Bristol. La comercialització del fàrmac a Espanya es preveu a curt termini, però no es disposa del preu de venda. S'indica a continuació el cost aproximat als EUA

Presentacions i preu	
200 mg/40 mL	20.713€ (30000\$)

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4.1 Mecanisme d'acció.

Ipilimumab és un anticòs monoclonal, humanitzat, amb activitat específica contra l'antigen 4 dels limfòcits T citotòxics (CTLA-4). S'obté per tecnologia d'ADN recombinant i s'administra per via endovenosa.

Suposa un nou mecanisme d'acció a través del qual interfereix amb la tolerància immunitària de l'hoste. Les cèl·lules cancerígenes s'escapen al control immunològic en part degut al desenvolupament de tolerància immunològica als seus antígens. Les Cèl·lules T juguen un paper vital en aquest procés, ja que en activar-se, contribueixen en el desenvolupar l'autoimmunitat. El CTLA-4 és un receptor induïble expressat pels Limfòcits T que modula la resposta immune. L'Ipilimumab bloqueja el receptor CTLA-4, impeding-ne la unió amb les molècules B7 (CD80 o CD86) de les molècules presentadores d'antígens. D'aquesta manera, produeix el bloqueig de la funció inhibidora de limfòcits T que té el CTLA-4. Per tant, es potencia la funció de les cèl·lules T, evitant la tolerància immunològica i obtenint efectes antitumorals. D'altra banda però degut a la manca de tolerància als antígens propis, també s'obtenen efectes adversos autoimmunes.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

FDA (març 2011): Tractament del melanoma no resecable o metastàtic.

EMA (maig 2011): Pendent aprovació final EMA. Actualment Programa d'accés expandit en pacients amb melanoma avançat prèviament tractats.

S'implementarà un pla de farmacovigilància com a part de l'autorització

4.3 Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

Posologia: 3 mg/kg administrats endovenosament durant 90 min cada 3 setmanes fins a un total de 4 dosis.

En pacients amb reacció adversa immunològica moderada o enocrinopatia simptomàtica amb resolució parcial o completa (grau 0-1) i que reben menys de 7,5 mg de prednisona al dia, es recomana mantenir la dosi de 3 mg/kg i la pauta c/21d fins a les 4 dosis o passades les 16 setmanes des de la primera dosi.

Cal suspendre el tractament de forma permanent en cas de:

- Persistència dels efectes adversos moderats o impossibilitat de reduir la dosi diària de corticosteroide a 7,5 mg de prednisona (o equivalent)
- Impossibilitat de completar el tractament en les 16 setmanes posteriors a la primera dosi.
- Efectes adversos greus o situacions amb risc de compromís vital, incloent:
 - Colitis amb dolor abdominal, febre, signes ileals o peritonials; augment en el ritme deposicional (7 o més respecte el basal), incontinència fecal, requeriments d'hidratació endovenosa durant més de 24 hores, hemorràgia gastrointestinal i perforació gastrointestinal.
 - Augment dels nivells de AST o ALT >5 vegades el límit superior de la normalitat o augment dels nivells de bilirrubina > vegades el límit superior de la normalitat
 - Síndrome de Stevens-Johnson, necròlisi tòxica epidèrmica o rash complicat amb ulceració dèrmica, ampolles o símptomes necròtics o hemorràgics.
 - Neuropatia severa motora o sensorial, síndrome de Guillain-barré o miastenia gravis
 - Reaccions immunomediades greus que afectin qualsevol òrgan (nefritis, pneumonitis, pancreatitis, miocarditis no infecciosa, etc)
 - Malaltia ocular immunomediada que no respon a tractament immunosupressor tòpic

Preparació

- No agitar el producte
- Comprovar visualment l'absència de partícules i de coloració (la solució ha de ser de color groc pàlid). Descartar el vial en cas d'opalescència o precipitació.
- Mantenir els vials a temperatura ambient durant 5 minuts abans de la preparació.
- Diluir el volum necessari d'ipilimumab amb sèrum fisiològic 0,9% o glucosa al 5% fins a obtenir una concentració final entre 1-2 mg/mL. Homogeneïtzar la solució per inversió.
- La solució és estable com a màxim 24h en nevera (2-8°C) o a temperatura ambient (20-25%)

Forma d'administració: Administrar a través d'un equip sense PVC amb filtre de 1,2 µm, durant 90 min.

Ús en poblacions especials:

Embaràs i lactància: No hi ha dades sobre l'ús d'ipilimumab en embaràs i lactància i per tant no se'n recomana l'ús.

Pediatría: No s'ha avaluat l'eficàcia i seguretat del fàrmac en pediatria.

Població geriàtrica: El 28% dels pacients de l'estudi eren >65 anys. No es van observar diferències significatives en funció de l'edat.

Insuficiència renal/hepàtica: no es disposa d'assaigs clínics exclusius per aquestes poblacions

4.4 Farmacocinètica.

Es va estudiar la farmacocinètica d'ipilimumab en 499 pacients, que van rebre dosis d'ipilimumab entre 0,3-10 mg/kg. El fàrmac té una farmacocinètica lineal i una semivida de 15 dies. Es va assolir la concentració en estat estacionari en la tercera dosi. L'aclariment és de 15,3ml/h i el volum de distribució a l'estat estacionari de 7,21L. La C_{min} assolida en estat estacionari va ser de 21,8mcg/mL ($\pm 11,2$)

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles a l'Hospital/mercat

La dacarbacina es considerada l'estàndard de tractament de 1a línia del melanoma metastàtic, amb TR 15%. També s'ha emprat IL-2 altes dosis amb TR 16% i com alternatives: Interferó alfa, cisplatí, vinblastina, etc... alguns com a ús fora de fitxa tècnica, sense TR objectives ni evidència de millora en SG. L'ús de temozolomida i fotemustina va ser aprovat per la CFT del ICO, Acord 2008_02)

Nom	Dacarbazina	Fotemustina	Temozolomida (FFT)	IL-2 (FFT)	INF- α 2b
Posologia	3 pautes possibles: 850-1000mg/m ² c/21-28 dies 200-250 mg/m ² , dies 1-5, c/21-28 dies 4,5mg/kg/dia, dies 1-10, c/21-28 dies	208 mg vial. Inducció: 100 mg/m ² /setm x 3 cicles Descans 4-5 setmanes Manteniment: 100 mg/m ² /3 setmanes.	200 mg/m ² /dia x 5 dies, c/ 3 setmanes	600000-720000 UI/Kg/dosi (= 4,5 MU/m ² /dosi) via IV, c/8h, dies 1 a 5 (14 dosis) i 15 a 19 (14 dosis), no més de 28 dosis.	Inducció: 20 MU/m ² via IV, 5 dies/setmana, x 4 setmanes Manteniment: 10 MU/m ² via SC, 3 cops/setmana, x 48 setmanes
Toxicitat	Nàusees i vòmits, i anorèxia en el 90% pacients després de la dosi inicial	Al·lopècia i la toxicitat hematològica (trombocitopènia més perllongada).	Nàusees (75%, però disminueix amb dosis posteriors).	Toxicitat molt limitant (per inducció de INF gamma, TNF i IL-1).	Síndrome gripal; somnolència, confusió, trastorns de l'estat d'ànim, depressió; mielosupressió i alteracions hepàtiques; nàusees, pèrdua de pes.
Característiques diferencials	Només 10-20% responen, normalment PR amb durada mitjana de resposta de 3-4 mesos	Resposta global similar a DTIC (13-18%). Aprovat amb criteri restringit: Malalts amb correcte estat funcional i: - M pulmonars, sense M cerebrals pel possible benefici en retrassar la seva aparició - M cerebrals, pel seu possible benefici en creuar la BHE enfront DTIC	Profàrmac DTIC Eficàcia similar a DTIC en RC, RP i SG (AC FIII) Tractament oral	20% resposta Factors pronòstics de resposta a IL-2: -Metàstasis cutànies i SC. -Pacients amb nivells pre-tto baixos de PCR, IL-6, VEGF o fibronectina; LDH normal; desenvolupament de vitiligo o disfunció tiroidea autoimmune.	Millora supervivència lliure de malaltia (20-30%), però no la global (3-10%). Desenvolupament de autoimmunitat en pacients tractats amb INF α → augment de supervivència, tant lliure de malaltia com global. Manifestacions d'autoimmunitat: vitiligo, disfunció tiroidea, auto-Ac.

5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

5.1 Assaigs clínics disponibles per la indicació sol·licitada

Amb data 9/5/2011 es va realitzar una cerca a Pubmed amb els termes "ipilimumab", "melanoma" i amb el límit de "clinical trial".

A més es disposa de l'avaluació del fàrmac realitzada per la FDA (Informe CDER 125377Orig15000).

Es disposa d' 1 assaig de fase III (MDX-010) en el què es basa l'aprovació d'ipilimumab en melanoma de la FDA i 2 assajos de fase II amb ipilimumab en la indicació avaluada (CA184-008 i CA184-022).

Adicionalment, la FDA ha tingut en compte per a l'avaluació els resultats de l'estudi CA184-024, malgrat encara no havia finalitzat. Recentment s'acaben de publicar els resultats del mateix. Es tracta d'un estudi de fase III, multicèntric doble cec i aleatoritzat en pacients amb melanoma en estadi III no resecable o IV (sense restricció de HLA) en el què es compara dacarbazina+ipi vs dacarbazina.

A. Assaigs que han conduït aprovació a FDA

Hodi et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363:711-23 Estudi MDX 010-020

A randomized, double-blind, multicenter study comparing MDX-010 monotherapy, MDX-010 in combination with a melanoma peptide vaccine, and melanoma vaccine monotherapy in HLA-A*0201 positive patients with previously treated unresectable stage III or stage IV melanoma

Assaig fase III, multicèntric, doble cec, controlat amb placebo, de superioritat, en el què es van aleatoritzar 676 pacients amb melanoma estadi III o IV irressecable, tractats prèviament amb QT citotòxica o IL-2 a rebre, en proporció 3:1:1,

- 1) Ipilimumab (3 mg/kg iv) en combinació amb la vacuna gp100 (1 mg pèptid A i 1 mg pèptid B sc), ambdós administrats cada 3 setmanes fins a 4 dosis)
- 2) Ipilimumab (3 mg/kg iv) en combinació amb placebo (sc), ambdós administrats cada 3 setmanes fins a 4 dosis)
- 3) Vacuna Gp100

El període d'estudi va ser de setembre de 2004 a octubre de 2009.

Criteris d'inclusió

Diagnòstic histològic de **melanoma maligne, d'estadi III no resecable o d'estadi IV, ≥18 anys, HLA-A2*0201, esperança de vida de com a mínim 4 mesos, ECOG PS 0-1, funcions hematològica, renal i hepàtica normals**, no haver rebut tractament com a mínim durant els 28 dies previs, complir un dels següents punts com a mínim en 1 cicle de tractament previ amb IL-2, dacarbazina, temozolomida, fotemustina i/o carboplatí:

- Recaiguda després de resposta objectiva (PR o CR)
- No obtenció de resposta a tractament previ
- Intolerància al tractament per toxicitat inacceptable

Criteris d'exclusió

Neoplàsies prèvies amb un període lliure de malaltia inferior a 5 anys (excepte càncer de pell basal o escamós ben tractat, càncer de bufeta superficial os carcinoma in situ de cèrvix, mama o bufeta ben tractats), melanoma primari ocular, **metàstasis actives no tractades en SNC**, tractament previ amb anticossos anti-CTL4 o vacunes anticancerígenes, malalties autoimmunes, tractament concomitant amb altres fàrmacs immunosupressors, corticosteroides, altres tractaments en estudi, IL-2, interferon o altres fàrmacs anti-melanoma.

L'**objectiu primari** era la supervivència global (SG) del grup d'ipi+gp100 respecte el grup de gp100. Inicialment la variable principal d'eficàcia era la Millor Taxa de Resposta Objectiva però posteriorment es va canviar. Malgrat tot, donat que encara no s'havia obert el cec de les dades de l'estudi, l'avaluació de la SG ofereix una avaluació sense biaix de l'eficàcia d'ipilimumab.

Les **variables secundàries** van ser la Millor taxa de resposta global (BORR), la supervivència lliure de progressió (SLP), la Durada de la resposta (DR), el temps fins a la progressió (TTP) i la qualitat de vida (avaluada mitjançant l'escala EORTC QLQ 30). La SG del grup d'ipi+gp100 respecte ipi monoteràpia es va considerar variable secundària.

La BORR estava basada en l'avaluació de l'investigador mitjançant els criteris de la OMS i es calculava en base a les dades només del primer cicle i incloent avaluacions de resposta fins a la setmana 24 (confirmades a la setmana 28 en cas necessari).

Els pacients es van estratificar segons l'estadi inicial de la malaltia i el tractament previ amb IL-2. L'avaluació dels pacients es feia a la setmana 12 i en cas de SD o millor resposta, a les setmanes 16 i 24 i cada 3 mesos posteriorment. Es feien proves confirmatòries (scanner) a les 4 setmanes de documentada la milloria de resposta respecte l'anterior avaluació.

L'estudi MDX010-20 permetia el **tractament de re-inducció** amb ipilimumab en aquells pacients que haguessin progressat després d'haver mantingut la malaltia estable durant ≥ 3 mesos, (començant a la setmana 12) o en aquells que haguessin obtingut una resposta inicial objectiva (CR o PR) al primer cicle de tractament. No es podia però retractar a cap pacient que hagués patit una reacció adversa immunològica no dermatològica (excepte endocrinopaties ben controlades amb teràpia hormonal substitutiva), o qualsevol toxicitat de grau 4 deguda al tractament amb ipilimumab o amb placebo.

Els pacients en progressió no candidats a retractament es van avaluar telefònicament cada 3 mesos.

Resultats d'eficàcia (excloent dades d'un centre segons recomanació del comitè avaluador)**

	IPI+gp100 N=392	IPI N=133	gp100 N=132
Nº d'esdeveniments	298	97	115
Mitjana SG (Mesos)	9,66 (8,38-11,43)	10,12 (7,72-13,8)	6,44 (5,06-8,71)
HR vs gp 100 (IC95%)	0,70 (0,56-0,86)	0,68(0,52-0,89)	-
P vs gp100	0,0010	0,0050	-
HR vs IPI (IC95%)	1,04 (0,83-1,31)	-	-
P vs IPI	0,7378	-	-
BORR n (%) IC 95%	23 (5,7) (3,7-8,4)	15 (10,9) (6,3-17,4)	2 (1,5) (0,2-5,2)
CR	1(0,2)	2 (1,5)	0
PR	22 (5,5)	13 (9,5)	2 (1,5)
SD	58 (14,4)	24 (17,5)	13 (9,6)
PD	239 (59,3)	70 (51,1)	89 (65,4)
NE	83 (20,6)	28 (20,4)	32 (23,5)
P (vs gp100)	0,0433	0,0012	-
P (vs ipi)	0,0402	-	-
DR (mesos)	11,47 (n=23)	**	**

CR=resposta completa confirmada; PR= resposta parcial confirmada; SD= malaltia estable; PD= malaltia progressiva; NE= no avaluada/desconeguda

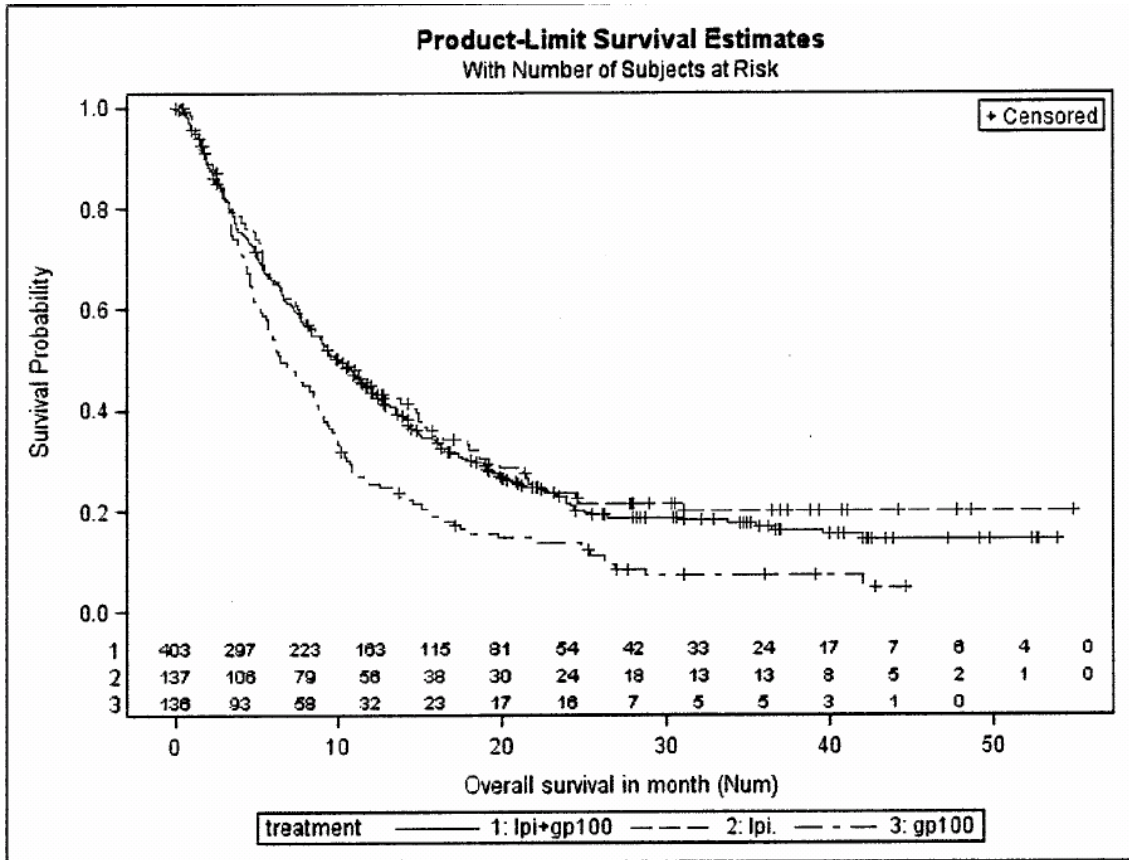
**En base a la inspecció realitzada en un dels centres participants, es va recomanar l'exclusió dels pacients del centre, 19 pacients. Els resultats de l'anàlisi posterior van mostrar que l'impacte de les dades d'aquest centre era menor en els resultats de la SG.

Dades d'eficàcia sense excloure cap centre:

	IPI+gp100 N=403	IPI N=137	gp100 N=136
Nº d'esdeveniments	306	100	119
Mitjana SG (Mesos)	9,95 (8,45-11,50)	10,12 (8,02-13,8)	6,44 (5,49-8,71)
HR vs gp 100 (IC95%)	0,68 (0,55-0,85)	0,66(0,51-0,87)	-
P vs gp100	0,0004	0,0026	-
HR vs IPI (IC95%)	1,04 (0,83-1,31)	-	-
P vs IPI	0,7575	-	-
SG (%)			
12 mesos	43,6	45,6	25,3
18 mesos	30	33,2	16,3
24 mesos	21,6	23,5	13,7
SLP (mesos); IC 95%	2,76 (2,73-2,79)	2,86 (2,76-3,02)	2,76 (2,73-2,83)
P ipi+gp100 vs gp 100	<0.05	<0.001	
P ipi vs gp100			
SLP a les 12 setmanes (%)	49,1 (44,1-53,9)	57,7 (48,9-65,5)	48,5 (39,6-56,7)

Resultats censurant els pacients en el moment de la re-inducció (n=40)

	IPI+gp100 N=403	IPI N=137	gp100 N=136
Nº d'esdeveniments	306	100	119
Mitjana SG (Mesos)	9,66 (8,38-11,40)	9,72 (7,72-12,45)	6,44 (5,36-8,61)
HR vs gp 100 (IC95%)	0,7 (0,57-0,87)	0,67(0,51-0,88)	-
P vs gp100	0,0013	0,0035	-
HR vs IPI (IC95%)	1,05 (0,84-1,33)	-	-
P vs IPI	0,6659	-	-

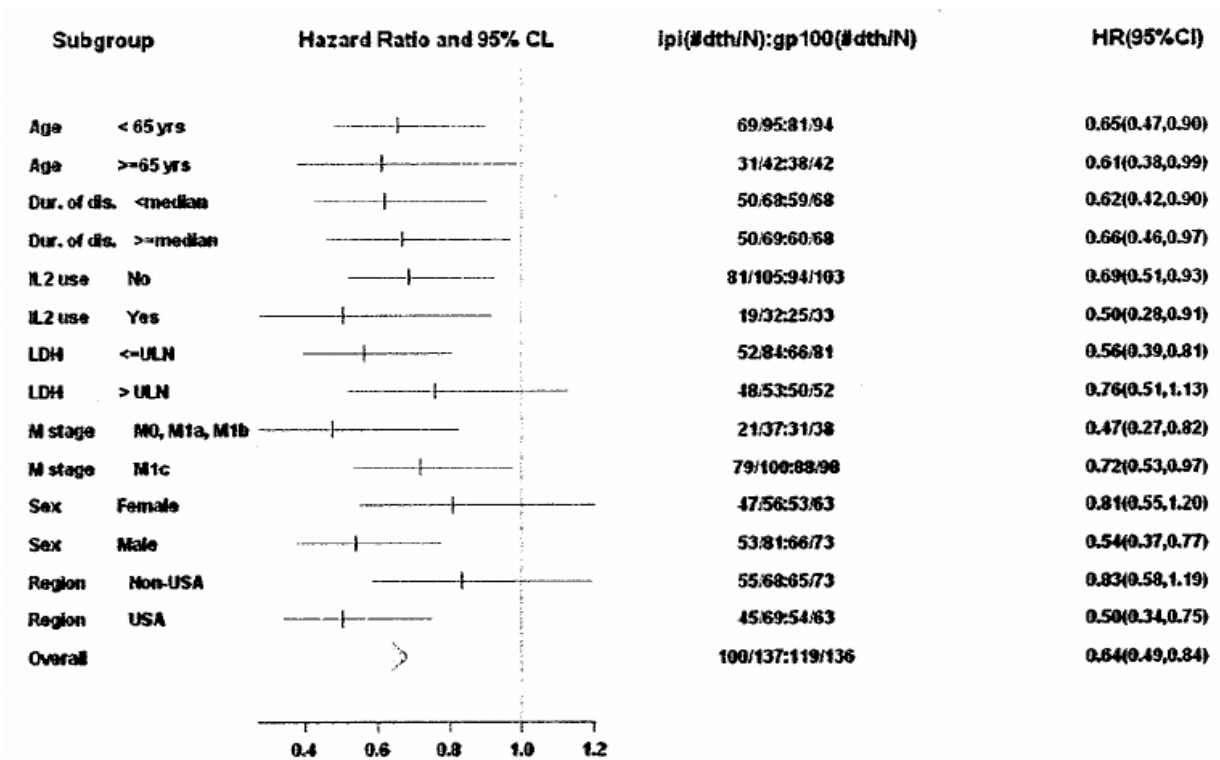


Anàlisi de subgrups i pi+gp100 vs p100

Subgroup	Hazard Ratio and 95% CL	ipi+gp100(#dth/N):gp100(#dth/N)	HR(95%CI)
Age <65 yrs		219/291:81/94	0.70(0.54,0.90)
Age >=65 yrs		87/112:38/42	0.69(0.47,1.01)
Dur. of dis. <median		161/200:59/68	0.72(0.53,0.97)
Dur. of dis. >=median		143/291:60/68	0.66(0.49,0.89)
IL2 use No		238/314:94/103	0.66(0.52,0.84)
IL2 use Yes		68/89:25/33	0.78(0.49,1.24)
LDH <=ULN		178/252:66/81	0.70(0.53,0.93)
LDH >ULN		127/149:50/52	0.71(0.51,0.98)
M stage M0, M1a, M1b		78/118:31/38	0.57(0.38,0.87)
M stage M1c		228/285:88/98	0.74(0.58,0.95)
Sex Female		115/156:53/63	0.72(0.52,0.99)
Sex Male		191/247:66/73	0.66(0.50,0.87)
Region Non-USA		161/210:65/73	0.75(0.56,1.00)
Region USA		145/193:54/63	0.64(0.47,0.88)
Overall		306/403:119/136	0.69(0.56,0.85)

0.4 0.6 0.8 1.0 1.2

Anàlisi de subgrups ipi vs gp100



Validesa interna:

- L'estudi és metodològicament adequat (multicèntric, internacional, aleatoritzat, fase III)
- Les característiques demogràfiques i basals dels respectius braços de tractament de la població d'estudi eren comparables.
- L'edat mitjana dels pacients va ser de 57 anys. Més del 54% dels pacients eren homes i aproximadament el 94% eren de raça blanca.
- La mida de la mostra inicial era de 750 pacients, determinada en base a la resposta global com a variable principal d'eficàcia. L'anàlisi post-hoc del poder estadístic de l'estudi va establir que els 219 esdeveniments observats en el 273 pacients aleatòriament assignats al grup ipi i gp, oferien una potència del 80% per a detectar diferències en SG entre ambdós grups, assumint que ipi monoteràpia té el mateix efecte que la combinació ipi+gp100
- En tots els pacients excepte 2 hi havia hagut cirurgia prèvia i tractament farmacològic del melanoma, essent la quimioteràpia el tractament sistèmic més freqüent seguit de la immunoteràpia.
- El percentatge de morts durant l'estudi va ser del 75,9% per ipi+gp100, 73% per ipi i 87,5% per gp100.
- Amb una mitjana de seguiment de 8,9 mesos, els resultats obtinguts demostren que els dos braços de tractament amb ipilimumab obtenien una SG i una taxa de resposta significativament superiors a la vacuna gp100. La diferència de supervivència es mantenia en els diferents subgrups segons factors pronòstics com estadi de la malaltia, ús previ de IL-2, LDH, i també segons l'edat i el gènere.
- En revisar les dades dels diferents centres participants es va recomanar l'exclusió de les dades d'un centre, que havia inclòs 19 pacients. L'impacte de les dades d'aquest centre en els resultats de SG segons l'anàlisi estadístic eren menors.
- El tractament amb ipilimumab suposava d'un 32 a 34% de reducció del risc de mort i una increment de 4 mesos de la SG en comparació al tractament del grup control amb la vacuna gp100.
- L'estudi MDX010-20 permetia el **tractament de re-inducció** amb ipilimumab en aquells pacients que haguessin progressat després d'haver mantingut la malaltia estable

durant ≥ 3 mesos, (començant a la setmana 12) o en aquells que haguessin obtingut una resposta inicial objectiva (CR o PR) al primer cicle de tractament

- Un total de 40 pacients van ser retractats. D'aquests, 29 havien rebut ipi+gp100, 9 ipilimumab i 2 gp100. L'experiència sobre la seguretat i eficàcia del retractament és doncs limitada i no es pot recomanar com a estratègia d'ús. La censura d'aquests pacients retractats no va tenir impacte en la SG.
- No va ser possible el càlcul de la DR per què no s'havia assolit la durada mitjana de resposta en els responedors en el grup d'ipilimumab en monoteràpia, pel nombre de respostes tumorals objectives actives en el moment del tall de l'estudi (10 de 15). De la mateixa manera, 1 dels 2 pacients amb resposta objectiva en el grup de gp100 no havia progressat en el moment del tall i per tant no es pot calcular la durada mitjana.
- Tampoc es va poder avaluar el TTP ja que la primera avaluació del tumor es va realitzar a les 12 setmanes.
- Pel que fa a l'anàlisi de subgrups, el benefici en SG aportat pel tractament amb ipilimumab respecte gp100 va ser similar entre els pacients joves i els grans i també era independent del sexe.
- La mitjana de supervivència entre els diferents nivells de dosi pot ser inconsistent quan es determina en estudis petits, com s'observa a la taula que combina els resultats del fase II i III.

Validesa externa

- El melanoma avançat (estadi III no resecable i estadi IV) és una patologia amb un mal pronòstic, amb una SG mitjana de 6 a 9 mesos.
- Actualment, no existeix tractament de primera línia pel melanoma avançat, incloent dacarbacina i IL-2 (aldesleukina), que hagi demostrat milloria en la supervivència global.
- El fet d'emprar com a comparador la vacuna gp100 es va considerar com a possible factor responsable dels millors resultats en SG, donada l'escassa resposta del braç control. Malgrat això, el fet de que ambdós braços que contenien ipilimumab demostrassin una SG superior en comparació a gp100, suposava un argument a favor de l'efectivitat real del fàrmac. En qualsevol cas, per tal d'aprofundir en aquest punt, es van revisar les corbes de supervivència de l'estudi CA 184-024, que van confirmar el seu efecte.
- La indicació aprovada d'ipilimumab inclou tots els pacients amb melanoma independentment del fenotipus de HLA i de si han rebut o no tractament previ, malgrat la població de l'estudi MDX10-20 era HLA A2 positiva, i havia estat pretractada.
- Cal tenir en compte que l'estudi va incloure només pacients amb genotip HLA-A2+. Addicionalment però el fabricant va aportar dades dels resultats de les determinacions del HLA dels estudis de fase II i les dades encara no publicades de l'estudi de fase III CA184024 en el què ipilimumab era tractament de primera línia i no es tenia en compte el tipus HLA. En base a aquestes dades, el laboratori conclou que els resultats d'eficàcia són independents del tipus de HLA. Malgrat tot, les dades d'aquests estudis donada la seva petita mida de mostra són insuficients per descartar el tipus HLA com a factor pronòstic o predictiu de benefici clínic.
- El % de registre del qüestionari EORTC-QLQ-C30 de qualitat de vida mitjançant va passar del 95% a l'inici fins al 61-65% a la setmana 12 i a menys del 15% a la setmana 24. No hi havia canvis destacables en cap de les escales globals o funcionals.

B. Altres assaigs inclosos en informes d'Agències avaluadores

CA184-024 (resultats recentment publicats):

Malgrat en el moment de l'avaluació per part de la FDA no s'havien publicat els resultats d'aquest estudi, el comitè de la FDA els va revisar i ja va indicar que confirmaven els resultats observats en l'estudi MDX010-20 i els va tenir en compte en la seva avaluació del fàrmac.

Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. NEJM 364:26, jun 2011
--

-Assaig clínic de fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble-cec, en pacients amb Melanoma d'estadi III no resecable o estadi IV, no tractats prèviament, que es van aleatoritzar (1:1) a rebre tractament amb de primera línia amb Dacarbacina (DTIC) i Ipilimumab (10 mg/kg) o Dacarbacina amb placebo. -Nº pacients= 502 (agost 2006-gener 2008),
--

-Criteris d'inclusió: ECOG 0-1, esperança vida >16 setmanes
 -Criteris d'exclusió: tractament previ per a la malaltia metastàtica, metàstasi a SNC
 La elegibilitat era independent del HLA, dels nivells de LDH i els pacients podien haver rebut tractament adjuvant previ. No es permetia el tractament concomitant amb immunosupressors o l'ús continuat de corticoides sistèmics (Excepte per al maneig d'efectes adversos)

-Tractaments:

- Ipilimumab 10 mg/kg setmana 1,4,7 i 10 +Dacarbazina 850 mg /m² setmana 1,4,7 i 10 i posteriorment c/3 setmanes fins a la setmana 22. (n=250)
- Dacarbazina setmana 1,4,7 i 10 i posteriorment c/3 setmanes fins a la setmana 22. (n=252)

A partir de la setmana 24, els pacients amb SD o resposta objectiva sense efectes tòxics limitants de dosi, van rebre ipilimumab o placebo cada 12 setmanes posteriorment com a tractament de manteniment.

- Càlcul de la mida de la mostra: L'estudi tenia previst aleatoritzar 500 pacients. Calien 416 morts per obtenir una potència aproximadament del 90%, que permetés detectar un increment del 38% en la SG mitjana. Es va assumir una SG mitjana de 8 mesos per la dacarbacina i de 11 mesos per la combinació amb ipilimumab (HR 0,727).

Variable principal: Supervivència Global (SG)

Inicialment era la supervivència lliure de progressió però es va esmenar el protocol al 2008 i va passar a la SG.

Variabls secundàries: SLP, Millor resposta global (proporció dels pacients aleatòriament assignats que van tenir resposta completa (RC) o parcial (RP), durada de la resposta (DR) i seguretat.

Es van realitzar avaluacions radiològiques i per imatge a l'inici i a les setmanes 12,16,20 i 24 i c/6 set fins a la 48. En pacients sense progressió a la set 48, els controls posteriors eren c/12 set.

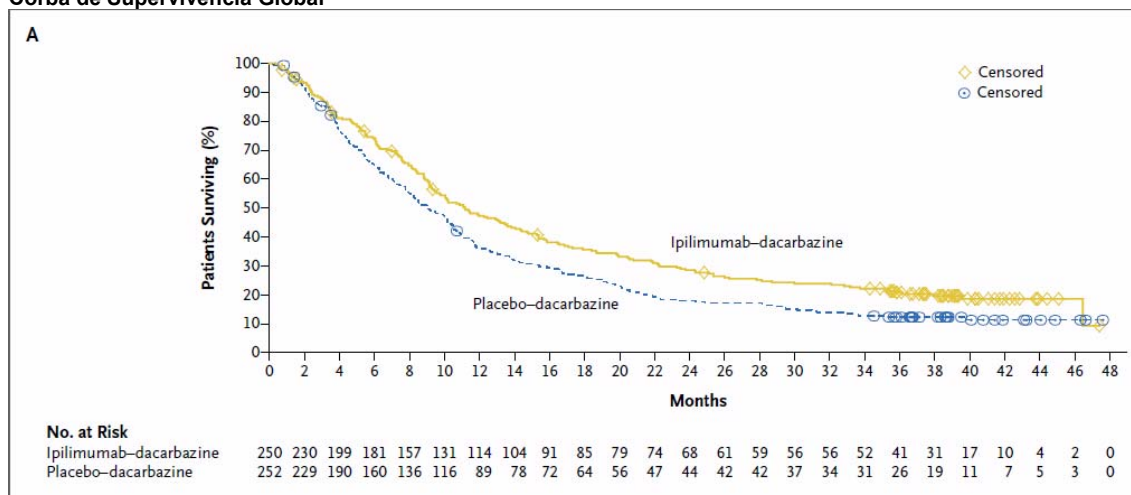
Les dades van ser revisades per un comitè independent.

Resultats d'eficàcia

	Ipi+Dacarbazina N=250	Pbo+Dacarbazina N=252	HR, IC95% p
Var. primària: SG (mesos)	11,2	9,1	
Nº morts	196	218	0,72 (0,59-0,87) <0.001
Supervivència (% IC 95%)			
1 any	47,3 (41,0-53,6)	36,3 (30,4-42,4)	
2 anys	28,5 (22,9-34,2)	17,9 (13,3-22,8)	
3 anys	20,8 (15,7-26,1)	12,2 (8,2-16,5)	
Var. secundàries			
Progressió de la malaltia (nº esdeveniments)	203	223	0,76 (0,63-0,93)
Millor resposta global nº(%)	38 (15,2)	26 (10,3)	
RC	4 (1,6)	2 (0,8)	
RP	34 (13,6)	24 (9,5)	
SD	45 (18)	50 (19,8)	
PD	111 (44,4)	131 (52,0)	
Resposta no Avaluada	56 (22,4)	45 (17,9)	

El 36,8% dels pacients del grup ipi+dacarbacina (n=92) i el 65,5% dels pacients del grup de dacarbazina (n=165) van rebre les 4 dosis. El 46,2% dels pacients del grup ipi+dacarbacina i el 77,3% dels pacients del grup de dacarbazina van progressar.

Corba de Supervivència Global



CA184-008

Fase II, d'un sol braç de tractament que va avaluar en 155 pacients amb melanoma irressecable estadi III/IV i prèviament no tractats, el tractament d'inducció amb ipilimumab administrat c/3 set seguit del tractament de manteniment amb la dosi de 10 mg/kg. La variable principal d'eficàcia va ser la Millor taxa de resposta global, que va ser del 5,8%. Amb una mitjana de seguiment de 10 mesos, la SG va ser de 10,2 mesos (7,6-16,3), amb unes taxes de SG als 12, 18 i 24 mesos de 47,2%, 39,4% u 32,8% respectivament. El seguiment encara està actiu.

CA184-022 (Wolchok et al)

Assaig clínic de cerca de dosi, multicèntric, aleatoritzat, doble-cec, fase II, en 213 pacients amb Melanoma d'estadi III/IV . Es van administrar dosis de 0,3, 3 i 10 mg/kg en la inducció, administrat c/3 set seguit del tractament de manteniment. La major TR es va trobar amb la dosi de 10 mg/kg (11,1%), essent de 4,3% en el cas de la dosi de 3 mg/kg i de 0 en la de 0,3 mg/kg.

La SG mitjana va ser de 11,4 mesos, 8,6 mesos, 7,7mesos i 12,7mesos respectivament.

Resultats de supervivència global: estudi MDX010-20 i fases II

Estudi	Tractament	% morts/total pacients	Mitjana supervivència en mesos (IC 95%)
MDX010-20	IPI 3 mg/kg +gp100	306/403	10,0 (8,4-11,5)
	IPI 3 mg/kg	100/137	10,1 (7,7-13,8)
	Gp 100	119/136	6,4 (5,4-8,6)
CA184-022	0,3mg/kg pre-tractats	57/72	8,6 (7,4-11,3)
	3mg/kg pre-tractats	53/71	8,7 (6,8-11,4)
	10 mg/kg pre-tractats	50/72	11,4 (6,9-16,1)
CA184-008	10 mg/kg pre-tractats	109/155	10,2 (7,6-16,3)

Actualment hi ha tres assaigs fase III en curs (cap a l'ICO):

-NCT00162123: avalua l'ús continuat d'ipi en pacients que van obtenir benefici clínic en un estudi anterior i que són candidats a la re-inducció en el moment de la progressió o a continuar el tractament de manteniment

-NCT00324155: compara ipi+DTIC a DTIC monoteràpia en pacients no-tractats amb melanoma no resecable d'estadi III o IV. S'espera obtenir resultats al novembre de 2011.

-NCT00636168: avalua ipi vs placebo en la prevenció de la recaiguda després de la resecció completa de melanoma d'alt risc d'estadi III. S'espera completar l'estudi al setembre del 2014.

5.2 Resultats d'assaigs clínics d'altres alternatives terapèutiques

Fotemustina: Assaig pivotal (Any 2004): "Avril et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study."

Nº Pacients 229 (112 vs 117)

Fase III, aleatoritzat, multicèntric, enfront a comparador actiu.

Tractament d'inducció:

- **Fotemustina** 1 cicle de 100 mg/m² dies 1,8,15 en infusió 1 hora i 5 setmanes de descans
- **Dacarbazina** 2 cicles de 250 mg/m² dies 1 a 5 cada 4 setmanes

Tractament de manteniment:

- **Fotemustina:** cicles de 100 mg/m² cada 3 setmanes
- **Dacarbazina:** cicles de 250 mg/m² dies 1 a 5 cada 4 setmanes

229 pacients amb melanoma metastàtic disseminat de localització no ocular. Es van incloure pacients amb i sense metàstasis cerebrals. Pacients que es tractaran en primera línia o després d'immunoteràpia adjuvant.

Tipus d'anàlisi: ITT

Paràmetres d'eficàcia	Fotemustina (N=112)	Dacarbazina (N=117)	p	RAR (IC 95%)	NNT (IC95%)
Resposta completa	3(2,7%)	1(0,9%)	NS	1,8%(-1,66-5,26)	NA
Resposta parcial	14(12,5%)	7(6,0%)	NS	6,5%(-0,99-13,99)	NA
Resposta total	17(15,2%)	8(6,8%)	0,043	8,40%(0,35-16,46)	12(7-248)
Mitjana durada resposta	5,8 mesos	6,9 mesos	NS	--	NA
Mitjana temps a la progressió	1,8 mesos	1,9 mesos	NS	--	NA
Supervivència global	7,3 mesos	5,6 mesos	NS	1,7	NA
Pacients sense metàstasis cerebrals a l'inclusió (90 vs 92 pacients)					
Resposta total	16(17,8%)	7(7,6%)	0,04	10,2%(1,64-18,76)	10(6-61)
Aparició metàstasis cerebrals	16/90(18%)	21/92(23%)	NS	5%(-6,7-16,7)	NA
Mitjana temps d'aparició metàstasis cerebrals	22,7 mesos	7,2 mesos	NS	15,5 mesos	NA
Pacients amb metàstasis cerebrals a l'inclusió					
Resposta total	1(5%)	1(5,3%)	NS	0,3%	NA

Temozolomida: Middleton et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma

Middleton et al.

Nº pacients 305 (156 vs 149)

Assaig multicèntric, fase III, controlat i randomitzat.

Criteris d'inclusió: Inclusió de pacients histològicament confirmats, no candidats a cirurgia amb melanoma avançat/metastàtic, bon performance status. Pacients que es tractaran en primera línia o després d'un règim d'immunoteràpia adjuvant.

Criteris d'exclusió: embaràs o lactància, pacients amb malaltia no mesurable, metàstasis a SNC, pacients amb alteracions de la via oral, pacients no recuperats de tractaments previs, pacients amb tractament antibiòtic sistèmic.

Temozolomida 200mg/m²/dia d1a5, cada 28 dies

Dacarbazina 250mg/m² d1a5 infusió de 30 minuts, cada 28 dies

Tipus d'anàlisi: ITT

Paràmetres d'eficàcia	Temozolomida (N=156)	Dacarbazina (N=149)	p	RAR (IC 95%)	NNT (IC95%)
Resposta completa	4(2,6%)	4(2,7%)	NS		NA
Resposta parcial	17(10,9%)	14(9,4%)	NS		NA
Resposta total	21(13,5%)	18(12,1%)	NS		NA
Supervivència global	7,7 mesos	6,4 mesos	NS	HR 1,18(0,92-1,52)	NA
Supervivència lliure progressió	1,9 mesos	1,5 mesos	0,012	HR 1,37	

5.3 Avaluació de fonts secundàries

Accés expandit:

Criteris d'inclusió:

- Melanoma cutani, ocular o de les mucoses en estadi III (no resecable) o en estadi IV confirmat per histologia
- S'accepta la inclusió de pacients amb metàstasis cerebrals assintomàtiques degudes al melanoma (intentant minimitzar la dosi de corticoides).
- ≥16 anys
- Pacients que no han respost o no han tolerat com a mínim a un tractament sistèmic per al melanoma maligne
- Tractament previ amb anticòs anti-CTLA-4 si el fracàs del tractament es va deure a un ef. Adv relacionat amb la immunitat.
- ECOG 0-2
- Funcions hematològiques, hepàtiques i renals normals (s'estableixen valors de normalitat al protocol)

Criteris d'exclusió:

- Malalties autoimmunes
- Pacients en tractament amb altres medicaments sistèmics pel càncer
- VIH, VHB, VHC

- Pacients amb un altre càncer actiu i concurrent excepte c.pell de cèl·lules escamoses o basals, bufeta superficial o carcinoma cervical in situ
- Vacuna no oncològica per a prevenció de malalties infeccioses en les 4 setmanes prèvies o posteriors a l'administració d'ipilimumab (excepte amantadina y rimantidina)
- Malaltia potencialment mortal que requereixi l'administració d'immunosupressors a dosis elevades.

Posologia: 3 mg/kg c/3 setmanes, iv, durant 90 min. El tractament s'administrarà les setmanes 1,4,7 i 10. S'avaluarà el tumor a la setmana 12.

Es permet la reinducció (mateixos criteris que l'assaig) amb 4 dosis de 3 mg/kg, administrant 1 dosis c/3 setmanes, iv, durant 90 min.

Avaluació de la resposta: es basen en les recomanacions de criteris de resposta relacionats amb el sistema immune de Wolchock i cols. Clin Cancer Res 2009; 15 (23), Dec 1,2009)

NICE: Està en curs l'avaluació del cost-efectivitat de l'ús d'ipilimumab en la indicació de melanoma metastàtic de grau III no resecable, o grau IV, prèviament tractat.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Ipilimumab té toxicitats úniques degudes al seu nou mecanisme d'acció. Degut a la seva potenciació de les funcions de les cèl·lules T pel bloqueig de la CTLA-4, sembla que interromp la tolerància als antigens en les cèl·lules tumorals i així té efectes antitumorals. Malgrat tot, també produeix respostes patològiques immunes i autoimmunitat.

Ipilimumab pot provocar reaccions adverses immunomediades greus i mortals, que poden implicar a qualsevol òrgan i que inclouen enterocolitis, hepatitis, dermatitis (i necròlisi epidèrmica tòxica), neuropatia (incloent síndrome de Gullian Barre i Miastenia gravis) i endocrinopaties.

Dels 2901 pacients tractats amb ipilimumab, el 59,6% va presentar al menys un efecte advers relacionat amb la immunitat, i en el 15,2% aquests van ser greus.

En la població d'individus que van rebre la dosi de 10 mg/kg (n=325) en la què es va avaluar la seguretat i que va incloure també els 71 pacients de l'estudi CA184022, es van detectar un 24% d'efectes adversos relacionats amb la immunitat: 11,7% gastrointestinals, 7,1% hepàtics, 2,5% endocrí, 2,5% dèrmic, i un 2,8% d'altres (1 miocarditis, 1 escleritis, 1 artritis, 2 neumonitis, 1 glomerulonefritis, 3 elevacions d'enzims pancreàtics, 1 fallada multi-orgànica. Sembla que aquestes reaccions immunològiques eren més freqüents amb la dosi de 10 mg/kg que amb la recomanada de 3 mg/kg.

També s'han reportat en les dades de seguretat globals de l'ús d'ipilimumab, amb un percentatge menor al 1%: miocarditis, angiopatia, arteritis temporal, vasculitis, polimiàlgia reumàtica, conjuntivitis, blefaritis, episcleritis, escleritis, eritema multiforme, psoriasis, diverticulitis, artritis, tiroiditis autoimmune, hipertiroïdisme.

6.2. Seguretat: assaigs clínics comparatius.

MDX010-020

Dels 511 pacients de l'estudi MDX010-020 tractats amb ipilimumab, 330 van completar les 4 dosis. 52 pacients van suspendre el tractament amb ipi+gp100 per un efecte advers. En 38 pacients es va aturar per un efecte advers immunològic. Van notificar-se 10 morts probablement relacionades amb el tractament amb ipilimumab per causa immunològica.

Es va definir en el protocol de l'estudi un efecte advers relacionat amb la Immunitat (irAW) com l'efecte advers de causa desconeguda, associat amb l'exposició del fàrmac i d'acord a un

fenomen immunològic. Addicionalment, calien dades serològiques, immunològiques i histològiques (biòpsia) per confirmar la toxicitat, que calia reflectir en un qüestionari dissenyat a tal efecte. Malgrat això, el laboratori va deixar d'utilitzar-lo a meitat de l'estudi i va categoritzar aquests efectes adversos immunològics simplement incloent-los en la categoria de "Relacionats amb la immunitat", de manera que no es van caracteritzar adequadament en termes de gravetat, resposta a la intervenció, resultats, etc. La FDA va demanar en la seva avaluació la revisió d'aquests efectes adversos tal i com s'havia especificat per protocol.

En general, 262 pacients van reportar com a mínim un efecte advers greu, amb taxes similars entre els respectius grups de tractament (41% ipi+gp, 42% ipi, 39% gp100).

% pacients amb efectes adversos						
	Ipi 3mg/kg N=131		Ipi 3mg/kg + gp100 N=380		Gp100 N=132	
	Qualsevol grau	Grau 3/4	Qualsevol grau	Grau 3/4	Qualsevol grau	Grau 3/4
Qualsevol ef.adv	80,2	19,1 / 8,4	88,9	16,3 / 1,1	78,8	11,4 / 0
Qualsevol ef advers immunològic	61,1	12,2 / 2,32	58,2	9,7 / 0,5	31,8	3/ 0
Diarrea	32	5	37	4	19	1
Colitis	8	5	5	3	2	0
Prurit	29	0	19	0,3	11	0
Rash	21	1	20	1	7	0
Fatiga	41	7	34	5	31	3
Elevació ALT	24	2	17	1	15	1
Elevació AST	28	2	20	2	18	1
Elevació Bi	7	1	5	1	2	0
Elevació FA	28	3,3	26	2	29	1
Qualsevol reacció adversa immunomediada	-	15	-	13	-	-
Enterocolitis *	-	7	-	7	-	-
Hepatitis o fallada hepàtica	-	1	-	2	-	-
Dermatitis	-	2	-	3	-	-
Neuropatia	-	1	-	<1	-	-
Endocrinopaties	-	4	-	1	-	-
Pneumonitis	-	0	-	<1	-	-
Meningitis	-	0	-	<1	-	-
Nefritis	-	1	-	0	-	-
Eosinofilia	-	1	-	0	-	-
Efusió pericàrdica	-	0	-	<1%	-	-

*inclou perforació intestinal

En l'estudi MDX010-20, la incidència d'enterocolitis de grau 3-5 va ser del 7% (n=34 pacients), del 2,5% per les dermatitis, 2% per endocrinopaties i hepatitis i <1% per neuropatia. Els pacients amb neuropaties van rebre tractament amb corticosteroides sistèmics amb bona resposta.

Enterocolitis: El temps promig d'establiment de l'enterocolitis va ser de 7,4 setmanes per les de grau 3-5 i de 6,3 setmanes en el cas de les de grau 2.

En el 74% dels pacients amb enterocolitis greu es va resoldre completament amb el tractament, amb corticosteroides (o infliximab en 6 casos), el 3% va passar a grau 2 i el 24% no va millorar. En les de grau 2, el 79% es van resoldre i l'11% no van millorar.

Els efectes adversos relacionats amb la immunitat van ser més freqüents amb la dosi de 10 mg/kg que amb la dosi recomanada de 3 mg/kg, malgrat les dades de l'estudi de fase II en el que s'utilitzava la dosi de 0, 3 mg/kg, es va detectar un percentatge més elevat d'aquestes reaccions (25%),

Sembla que no té impacte significatiu en la funció hematològica ni en la funció renal. No es van detectar canvis en els valors basals de factor reumatoides ni en la funció tiroïdal dels pacients. En base a aquestes dades, el laboratori fabricant realitzarà un estudi post-comercialització per comparar l'eficàcia i la seguretat de les dosis de 3 i 10 mg/kg.

Estudi CA184022:

La taxa d'efectes adversos immunomediats de qualsevol grau amb la dosi de 3 mg/kg va ser del 65% (58% graus 1-2), essent els més freqüents de tipus cutani (44% graus 1-2) i GI com diarrea i colitis (30% graus 1-2).

Efectes adversos immunomediats de grau 3 o 4:

Ef advers	0.3 mg/kg N=72	3 mg/kg N=71	10 mg/kg N=71
Global	0	5 (7%)	18 (25%)
GI	0	2 (3%)	11 (16%)
Hepàtic	0	0	2 (3%)
Endocrí	0	2 (3%)	1 (1%)
Cutani	0	1 (1%)	3 (4%)
Altres	0	0	1 (1%)

Estudi CA184-008

Es va observar efectes adversos relacionats amb el tractament en el 84% dels pacients. El 54% van ser greus i en el 32% es van considerar deguts al fàrmac. Els efectes adversos immunomediats es van donar en el 70% dels pacients i es van registrar 5 morts relacionades amb el tractament.

Estudi CA184024 (Robert et al)

La discontinuació del tractament per toxicitat es va donar en 89 dels 247 pacients d'ipi+dacar que van rebre com a mínim una dosi del fàrmac d'estudi (36%) i en 10 dels 215 pacients del grup de dacar (4%).

Els efectes adversos amb major incidència en el grup d'ipi +dacar respecte dacar van incloure: elevació AST, ALT, diarrea, picor, rash. Els efectes adversos de grau 3 o 4 es van donar en el 56,3% de pacients ipi+dacar i en el 27,5% dels pacients amb dacar ($p < 0.001$).

Els efectes adversos immunomediats van ser els més freqüents (77,7%) (elevació enzims hepàtics, de grau 3 o 4 en el 17,4-20,7% dels pacients). Els de grau 3-4 més freqüents van ser hepatitis, i enterocolitis.

Durant la fase de manteniment (43 pacients ipi i 53 pacients placebo) els efectes secundaris més freqüents van ser rash, prurit, diarrea, nàusees i fatiga.

L'absència de perforacions intestinals i el baix percentatge d'efectes adversos gastrointestinals contrasten amb els resultats dels estudis de fase 2 que implicaven 325 pacients. En canvi, les taxes de toxicitat hepàtica eren superiors, probablement degut a la combinació amb dacarbazina (hepatotòxica en monoteràpia).

Table 3. Adverse Events and Immune-Related Adverse Events.*

Adverse Event	Ipilimumab plus Dacarbazine (N=247)			Placebo plus Dacarbazine (N=251)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
<i>number of patients (percent)</i>						
All adverse events, regardless of cause†						
Any event	244 (98.8)	99 (40.1)	40 (16.2)	236 (94.0)	45 (17.9)	24 (9.6)
Gastrointestinal: diarrhea	90 (36.4)	10 (4.0)	0	62 (24.7)	0	0
Dermatologic						
Pruritus	73 (29.6)	5 (2.0)	0	22 (8.8)	0	0
Rash	61 (24.7)	3 (1.2)	0	17 (6.8)	0	0
Hepatic						
Increase in alanine aminotransferase	82 (33.2)	40 (16.2)	14 (5.7)	14 (5.6)	2 (0.8)	0
Increase in aspartate aminotransferase	72 (29.1)	36 (14.6)	9 (3.6)	14 (5.6)	3 (1.2)	0
Other						
Pyrexia	91 (36.8)	0	0	23 (9.2)	0	0
Chills	28 (11.3)	0	0	10 (4.0)	0	0
Weight loss	27 (10.9)	1 (0.4)	0	13 (5.2)	1 (0.4)	0
Immune-related adverse events						
Any event	192 (77.7)	78 (31.6)	25 (10.1)	96 (38.2)	8 (3.2)	7 (2.8)
Dermatologic						
Pruritus	66 (26.7)	5 (2.0)	0	15 (6.0)	0	0
Rash	55 (22.3)	3 (1.2)	0	12 (4.8)	0	0
Gastrointestinal						
Diarrhea	81 (32.8)	10 (4.0)	0	40 (15.9)	0	0
Colitis	11 (4.5)	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	0
Hepatic‡						
Increase in alanine aminotransferase	72 (29.1)	37 (15.0)	14 (5.7)	11 (4.4)	2 (0.8)	0
Increase in aspartate aminotransferase	66 (26.7)	34 (13.8)	9 (3.6)	8 (3.2)	1 (0.4)	0
Hepatitis	4 (1.6)	3 (1.2)	0	0	0	0

6.3 Fonts secundàries de seguretat

No es disposa de fonts secundàries de seguretat

6.4 Precaucions d'ús

El laboratori fabricant ha inclòs un programa de específic d'avaluació de riscos i una estratègia per a mitigar-los (REMS), que inclou un pla de comunicació per a professionals de la salut i una guia per als pacients.

La comunicació es divideix en dues parts, una per a metges oncòlegs i altres per a no-oncòlegs però que poden estar implicats en el tractament de pacients amb melanoma avançat.

A aquests professionals oncòlegs se'ls enviarà semestralment durant 3 anys:

- una carta informativa sobre la incidència, tipus, severitat i maneig dels efectes adversos relacionats amb la immunitat

- guia sobre el maneig de les reaccions adverses immunomediades

- una fitxa de butxaca del pacient

- un checklist per a infermeria dels símptomes de les reaccions adverses immunomediades

Als no-oncòlegs rebran només els dos primers documents amb la mateixa periodicitat.

Les dades seran analitzades pel laboratori i s'emetrán avaluacions periòdiques als 18 mesos, 3 anys i 7 anys de la comercialització, les quals es faran arribar a la FDA.

En el prospecte es fa constar una alerta sobre les reaccions immunomediades i en cas d'aparèixer es recomana suspendre el tractament i l'inici de tractament amb corticosteroides a altes dosis.

7. AREA ECONÒMICA

7.1- Cost tractament / cicle i cost del tractament anual.

Actualment a través del programa d'accés expandit el cost és zero. Es calculen els costos en base al preu orientatiu del fàrmac als Estats Units.

Nom	Ipilimumab	Dacarbazina	Fotemustina	INF-α2b	Temozolomida
Posologia	3 mg/kg c/21d x 4 dosis	1000mg/m ² o 250mg/m ² dies 1 a 5 c/21 dies	Mustoforan® 208 mg vial. Inducció: 100 mg/m ² /setm x 3 cicles Descans 4-5 setmanes Manteniment: 100 mg/m ² /3 setmanes.	Inducció: 20 MU/m ² via IV, 5 dies/setmana, x 4 setmanes Manteniment: 10 MU/m ² via SC, 3 cops/setmana, x 48 setmanes	200 mg/m ² 5 dies c/4 setmanes
Preu	Vial 200mg/ 50 mL	Vial 500 mg= 10,7744€	Vial 208 mg= 477,1€	Vial 10 MUI= 47,46€ Vial 5 MUI= 25,50 €	Comp100 mg=86,4€ Comp140 mg=121€
Preu per cicle	20.713€	43,1-53,88€ c/21dies	Inducció (3 cicles)=510 mg=1431€ Manteniment=477€/3 setmanes	Inducció=3227,3€ Manteniment=262,8/setmana	1468,74 € c/28 dies
Cost tractament (€) (3 mesos)	82.852€ (4 cicles)	172,4-215,52€	2385€	5329,7€ (inducció+descans+2 cicles manteniment)	4406,1€
Cost incremental (ipi respecte alternatives, 3 mesos ttm)		82636,48- 82679,6€	80.467€	74.368,7€	74039,6€

*Preus per tractament calculats en base a PVL+IVA superfície corporal de 1,7 (75 kg, 1,70m)

7.4. Estudis econòmics publicats

No es disposa de dades sobre estudis econòmics.

9.- BIBLIOGRAFIA.

- www.fda.gov
- NICE: <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveCRS2/48>
- Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F., et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. New England Journal of Medicine. 363(8): p. 711-723.
- O'Day, S.J., Maio, M., Chiarion-Sileni, V., et al., Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. Ann Oncol. 21(8): p.1712-7.
- Wolchok, J.D., Neyns, B., Linette, G., et al., Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. The Lancet Oncology.11(2): p. 155-164.
- Ipilimumab for pre-treated patients with advanced/metastatic melanoma <http://www.crd.york.ac.uk/CMS2Web/ResultsPage.asp>
- Di Giacomo et al. The emerging toxicity profiles of anti-CTLA-4 antibodies across clinical indications. Semin Oncol 2010;37:499-507.