



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V2/15042015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de ipilimumab (Yervoy®)

Fecha de publicación: 15 de abril de 2015

La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España oscila entre 5,3 y 5,8 por cada 100.000 habitantes/año (1). Aproximadamente, la mitad de los casos afecta al grupo de edad comprendido entre los 35 y 65 años, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 57 años. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afecta a todas las edades (2).

El porcentaje de pacientes con estadio avanzado se sitúa en torno a un 19-25% de los pacientes diagnosticados de melanoma (3-5). 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. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica consiste en la administración de inmunoterapia [ipilimumab, interleukina-2 (IL-2), esta última no autorizada en nuestro país] o quimioterapia (dacarbazina, fotemustina, o medicamentos que, aunque carecen de la indicación en melanoma, son utilizados en mayor o menor medida en nuestro entorno, como temozolomida o carboplatino-paclitaxel).

En los últimos años se han autorizado nuevos medicamentos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico:

- Dabrafenib ha sido autorizado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o melanoma metastásico con mutación BRAF V600 positiva (6).
- Vemurafenib está autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva (7).
- Ipilimumab fue autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos que ya han recibido tratamiento anteriormente (8).

El 31 de octubre de 2013, la Comisión Europea decidió conceder una modificación de la autorización de comercialización de ipilimumab, incluyendo el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado independientemente del uso de tratamiento previo (9). Como consecuencia de la modificación de la autorización de comercialización de ipilimumab, es necesario revisar y actualizar el Informe de posicionamiento terapéutico publicado previamente para ipilimumab.

## IPILIMUMAB (YERVOY®)

Ipilimumab 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.

Ipilimumab ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos (10).

## Farmacología

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

La eficacia clínica de ipilimumab está basada fundamentalmente en dos estudios fase III, varios estudios fase II y dos estudios observacionales retrospectivos (10-15).

## Eficacia

### Primera línea de tratamiento

*Estudio CA184024 (14, 15)*

Este estudio fue un ensayo fase III, de superioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que pacientes no previamente tratados en estadio III (no resecable) o IV, fueron aleatorizados (1:1) a recibir:

- Ipilimumab 10 mg/kg (cada 3 semanas un total de 4 dosis) más dacarbazina (DTIC) 850 mg/m<sup>2</sup>.
- Placebo (cada 3 semanas un total de 4 dosis) más dacarbazina (DTIC) 850 mg/m<sup>2</sup>.

A partir de la semana 24, los pacientes con enfermedad estable o respuesta objetiva y sin efectos tóxicos limitantes de dosis eran candidatos a recibir ipilimumab o placebo cada 12 semanas como tratamiento de mantenimiento.

Los pacientes se estratificaron según estadio metastático, lugar de realización del estudio y ECOG (escala del estado funcional del paciente según Eastern Cooperative Oncology Group, por sus siglas en inglés).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, diagnóstico histológico de melanoma maligno en estadio III no resecable o IV, con una esperanza de vida de al menos 16 semanas y un estado funcional según ECOG de 0-1. No se permitió el reclutamiento a pacientes con tratamiento previo para enfermedad metastásica (excepto tratamiento adyuvante), melanoma ocular o mucoso primario, enfermedad autoinmune, metástasis en sistema nervioso central (SNC) y tratamiento concomitante con inmunosupresores o glucocorticoides sistémicos un periodo prolongado.

El tiempo de seguimiento fue de 60 meses.

La variable principal del estudio fue inicialmente la SLP, pero tras una enmienda al protocolo en octubre de 2008 pasó a ser la SG, sin necesidad de modificar el tamaño muestral. Las variables secundarias fueron: SLP, mejor tasa de respuesta global [respuesta completa (RC); respuesta parcial (RP)], tasa de control de la enfermedad [definida como RC/RP/enfermedad estable (EE)], tiempo hasta la respuesta y duración de la respuesta (definida como tiempo con RC/RP). Tanto la SLP como la respuesta tumoral fueron evaluadas por un comité revisor independiente.

El análisis se llevó a cabo por intención de tratar.

Se aleatorizaron un total de 502 pacientes, 250 en el grupo de ipilimumab + DTIC y 252 en el brazo de DTIC. No se observaron diferencias significativas en cuanto a las características basales. La mayoría de los pacientes presentó al comienzo del estudio un estadio M1C con un estado funcional ECOG de 0.

En cuanto a los resultados del estudio, los pacientes tratados con ipilimumab + DTIC obtuvieron una mediana de supervivencia global de 11,2 meses frente a 9,1 meses para los pacientes tratados con DTIC. El tratamiento con ipilimumab + DTIC produjo una reducción del riesgo del 28 % de muerte por cualquier causa [HR 0,72; (IC 95% 0,59-0,87)]. Las tasa de supervivencia a 3 años alcanzó el 20,8% vs. el 12,2% para los pacientes tratados con ipilimumab + DTIC y DTIC + placebo respectivamente.

Los datos de SLP, si bien no mostraron diferencias a nivel de medianas, se observó una reducción del riesgo de progresión o muerte por cualquier causa del 24% [HR 0,76 IC 95% (0,63-0,93)]. No hubo diferencias en la tasa de control de la enfermedad ni el tiempo a la respuesta. Por el contrario, la duración de la respuesta fue mayor para el grupo de ipilimumab + DTIC (mediana en meses 19,3 vs. 8,1) así como el porcentaje de pacientes con respuesta parcial (13,6% vs. 9,5%). Los datos de RC y EE no revelaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

Respecto al análisis de subgrupos, cabe destacar que la mediana de supervivencia fue más larga para aquellos pacientes que recibieron 4 dosis de ipilimumab frente a aquellos que recibieron menos. La mediana de SG para los pacientes que recibieron 4 dosis fue de 16,5 meses (95% IC: 13,6–22,1), comparada con 9,2 meses (95% IC: 8,3–15,9) y 10,7 meses (95% IC: 8,5–20,5) para aquellos que recibieron 1-2 dosis y 3 dosis respectivamente. El resto de análisis de subgrupos en relación a la SG mostraron, en líneas generales, el mismo patrón que el resultado para el total de la población del estudio. Los subgrupos en donde se observó un resultado significativo fueron: <65 años, sexo masculino, estadio M1c y LDH en rango normal y <2 veces el límite superior de la normalidad. En el resto de subgrupos no se observaron estas diferencias, probablemente debido al bajo tamaño muestral.

En una actualización posterior de los datos de eficacia, con un seguimiento de hasta 5 años, la combinación de ipilimumab 10 mg/kg + DTIC continuó mostrando una reducción del riesgo de muerte similar a la observada en el primer análisis [HR 0,690 IC 95% (0,569-0,838)] con una tasa de supervivencia a los 5 años de 18,2% vs. 9,1% para ipilimumab + DTIC y DTIC respectivamente (datos no publicados).

#### *Estudio MDX010-08*

Se trata de un ensayo fase II (15,16) en el que se comparó, en pacientes con y sin tratamiento previo (los pacientes previamente tratados con quimioterapia fueron excluidos del estudio), el empleo de ipilimumab en monoterapia (3 mg/kg cada 4 semanas, 4 dosis) frente a ipilimumab en combinación con dacarbazina (250 mg/m<sup>2</sup>, cinco días consecutivos cada 3 semanas, un máximo de 6 ciclos). Este estudio sólo incluyó a 72 pacientes (37 monoterapia, 35 combinación). Trece pacientes del grupo de tratamiento con monoterapia cruzaron al grupo de tratamiento ipilimumab asociado a dacarbazina tras progresión de la enfermedad.

El 30% y 46% de los pacientes terminaron el tratamiento completo planeado de los grupos monoterapia y combinación, respectivamente.

La variable principal fue la mejor tasa de respuesta objetiva, 5,4% en el grupo ipilimumab (todas fueron respuestas parciales) y 14,3% en el grupo combinación (5,7% respuestas completas y 8,6% respuestas parciales).

Para la mediana de seguimiento (16,4 meses grupo ipilimumab y 20,9 grupo combinación), la supervivencia global media fue de 11,4 en el grupo ipilimumab y de 14,3 meses en el grupo combinación. Las tasas de supervivencia a los 12, 24 y 36 meses fueron 45%, 21% y 9% vs. 62%, 24% y 20% para los grupos monoterapia y combinación, respectivamente.

#### *Datos de los estudios retrospectivos CA184332 y CA184338*

Durante el periodo de evaluación de la solicitud de modificación de la indicación de ipilimumab, el titular de la autorización presentó datos de dos estudios observacionales, no aleatorizados y retrospectivos (CA184332 y CA184338) (15,17) en los que 61 y 120 pacientes respectivamente con melanoma avanzado fueron tratados

con ipilimumab a la dosis de 3 mg/kg como terapia de 1ª línea. Las características basales de estos dos nuevos estudios fueron similares a las descritas en el estudio pivotal CA184024, si bien, estos dos estudios observacionales permitieron pacientes con cualquier ECOG (ECOG  $\geq$  2: 4,9% y 5,8%), presencia melanomas no cutáneos (5% y 13%), expectativa de vida menores de 4 meses y la presencia de metástasis cerebrales (32,8% y 7,5%). Los resultados en términos de medianas de SG y tasa de supervivencia al año, mostraron resultados superiores a los obtenidos por DTIC en el estudio CA184024.

#### Segunda línea de tratamiento

##### *Estudio MDX010-20 (11-13)*

Se trata de 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).

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 (SG) del grupo ipilimumab + vacuna gp100 respecto al grupo vacuna gp100, lo cual sucedió antes de proceder a la rotura del ciego y la realización del análisis de SG.

Como principales variables secundarias se incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP) 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 criterio de elección para la reinducción tras progresión de la enfermedad fue la existencia de algún tipo de beneficio clínico: que el paciente hubiera alcanzado respuesta objetiva confirmada al tratamiento o que su enfermedad estable tuviera una duración de al menos 6 meses desde el inicio del tratamiento y en ausencia de toxicidad. 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).

El análisis de eficacia se realizó por intención de tratar. Se observó una SG 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 + gp100 frente a gp100 [(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.

Los datos disponibles de calidad de vida son escasos y no permiten obtener conclusiones. 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.

#### *Comparación de la eficacia entre 3 mg/ kg de ipilimumab y 10 mg/ kg de ipilimumab + DTIC*

La dosis autorizada de ipilimumab independientemente de la línea de tratamiento es de 3 mg/ kg en monoterapia, a pesar de que no se dispone de un estudio aleatorizado fase III de este esquema de tratamiento en primera línea.

Con el objetivo de demostrar que la dosis de 3mg/ kg en monoterapia era eficaz independientemente de la línea de tratamiento, se analizaron los resultados de SG en función de la dosis administrada (3 vs. 10 mg/ kg) y la línea de tratamiento (previamente tratados vs. pacientes de 1ª línea).

Para el análisis, la compañía se basó en los distintos estudios presentados en la solicitud de autorización.

Así, en los pacientes del estudio MDX010-20 (estudio pivotal en pacientes pretratados) el beneficio en supervivencia general fue observado independientemente del número o tipo de terapia previa. Por otro lado, en el análisis de la supervivencia a largo plazo basado en las curvas de Kaplan-Meier de distintos estudios entre los pacientes que habían recibido o no terapia previa, tratados tanto en monoterapia como en asociación con DTIC, y a la dosis de 3 mg/ kg o 10 mg/ kg, mostró una tasa de supervivencia a los 3 años en torno al 20-23% para los pacientes que recibieron ipilimumab, independientemente del estudio o subgrupo analizado.

Por otra parte, en cada uno de los estudios analizados (MDX010-20, MDX010-08 y CA184004/022) los valores medianos de SG para pacientes previamente no tratados eran similares o numéricamente superiores a aquellos previamente tratados en el estudio MDX010-20.

Finalmente, en pacientes no tratados previamente, la mediana y la SG a largo plazo para ipilimumab 3 mg/ kg y 10 mg/ kg + dacarbazina es similar entre ambos regímenes, y superior al tratamiento con dacarbazina monoterapia en ambos casos.

## **Seguridad**

Ipilimumab se suele asociar a reacciones adversas que se producen por un aumento de actividad inmunitaria debido a su mecanismo de acción. 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 el aplazamiento en la administración de alguna dosis o la retirada de ipilimumab.

En pacientes que recibieron monoterapia con ipilimumab en el estudio MDX010-20 (mediana de 4 dosis), 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.

Si bien se ha descrito que las reacciones adversas son acumulativas y dosis dependientes y se inicia generalmente de manera rápida, para algunos autores no existiría constancia de un efecto acumulativo de la toxicidad, pero sí una cronología en la misma, siendo la primera en aparecer la cutánea, para posteriormente ir apareciendo paulatinamente la toxicidad gastrointestinal, hepática y endocrina (18). Ipilimumab también se asocia a reacciones neurológicas graves como síndrome de Guillain-Barré 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. A este respecto los pacientes con hepatitis B y C así como aquellos con VIH han sido tradicionalmente excluidos de los estudios y de los programas de acceso expandido al fármaco. El motivo de estos criterios de exclusión parece hallarse en el riesgo de reactivación de estas patologías, si bien en la literatura existen algunos casos aislados en donde se ha informado del uso de ipilimumab en pacientes con hepatitis B y C (19) y VIH (20,21).

Con relación a los acontecimientos adversos (AAs) comunicados para la combinación de ipilimumab 10mg/kg + DTIC, fueron básicamente en naturaleza los ya descritos para ipilimumab en otros estudios, mayoritariamente de carácter inmunitario (gastrointestinales, hepatotoxicidad, cutáneas y neurológicas). La incidencia de toxicidad grado 3 o 4 fue significativamente mayor con la combinación que con dacarbazina sola (56 vs. 28%), así como las reacciones adversas de tipo inmune (38 vs. 4%).

El hecho de usar una dosis mayor de la finalmente autorizada (10 mg/kg vs. 3 mg/ kg) y su uso junto a DTIC, probablemente propició un mayor porcentaje de AAs que condujeron a la discontinuación del tratamiento (46,2% en el grupo combinación vs. 4% en el grupo con dacarbazina sola). Esta peor tolerabilidad de la combinación a una dosis superior pudo ser al menos parte de la causa de que un porcentaje importante de pacientes (n=77; 31,2%) tan solo recibiera dos dosis del tratamiento, frente a 37,2% (n=92) de pacientes que recibieron las 4 dosis del periodo de inducción.

En el ensayo Fase II de Hersh *et al.* (15,16) (MDX010-08), las reacciones adversas de grado 3 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en el grupo combinado que en el grupo monoterapia (23% vs. 13%). Las reacciones adversas relacionadas con la inmunidad fueron del 66% y del 54% respectivamente. Hubo una muerte en cada uno de los grupos de tratamiento (posiblemente relacionada con el tratamiento).

La dosis de 3 mg/ kg utilizada en los dos estudios observacionales retrospectivos parece poseer un perfil de seguridad comparable a la misma dosis utilizada en pacientes previamente tratados.

## DISCUSIÓN

Ipilimumab tiene una autorización de comercialización para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos. La dosis recomendada es 3 mg/ kg en monoterapia.

Desde la autorización inicial de ipilimumab, el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento del melanoma ha aumentado considerablemente, habiendo experimentado un avance significativo el tratamiento de estos pacientes. A fecha de elaboración de este informe, son ya tres los medicamentos recientemente autorizados en esta patología, ipilimumab, vemurafenib y dabrafenib, los dos últimos restringidos a la población con mutación BRAF V600 positiva.

El desarrollo de ipilimumab en el tratamiento del melanoma maligno ha seguido el curso habitual de los planes de investigación que se llevan a cabo en oncología, proporcionando primero datos sobre su eficacia y seguridad en últimas líneas de tratamiento, para posteriormente avanzar hacia estadios previos de terapia. Así, el estudio pivotal llevado a cabo en primera línea planteó que su uso junto a DTIC y a una dosis superior a la utilizada en líneas posteriores (10mg/ kg en vez de 3mg/ kg), proporcionaría ventajas sobre el tratamiento considerado estándar, la dacarbazina. Los resultados fueron positivos en términos de SG frente al comparador. A pesar de ello, la compañía consideró que la dosis de 3 mg/ kg en monoterapia en primera línea (no ensayada) podría mantener la misma eficacia reduciendo la toxicidad y mejorando la tolerabilidad del tratamiento. Por ello, la solicitud presentada a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) fue la de 3 mg/ kg en monoterapia. La presentación de los estudios retrospectivos observacionales aportó el refuerzo de que la dosis de 3 mg/ kg parece obtener unos niveles de SG, sobre todo a lo largo del tiempo medido en términos de tasa de supervivencia, similares a los previamente demostrados por la dosis de 10 mg/ kg + DTIC. Todo ello llevó al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA a emitir una recomendación positiva a la modificación de la indicación.

En cualquier caso y como consecuencia de un compromiso adquirido por la compañía con las autoridades regulatorias, se está llevando a cabo un estudio (CA184169; EudraCT Number: 2011-004029-28) que compara las dosis de 3 mg/ kg vs. 10 mg/ kg. El reclutamiento de este estudio está finalizado, quedando pendientes los resultados del mismo que no son esperados antes de 2017.

Más allá de la discusión que condujo a esta decisión, la cual no es el objetivo de este informe, se encuentra la actualización del IPT de ipilimumab en segunda línea previamente publicado. En el presente informe se actualiza el IPT previo de ipilimumab y se discute el esquema de tratamiento de un paciente con melanoma metastásico y, específicamente, en aquellos subgrupos de especial interés como son los sujetos con metástasis cerebrales y melanomas no cutáneos.

### Pacientes sin mutación BRAF V600

Respecto al esquema de tratamiento en aquellos pacientes sin mutación BRAF V600, ipilimumab ha demostrado ser superior a la quimioterapia basada en el uso de DTIC. Los datos de los que disponemos indican que el tratamiento con ipilimumab produce un aumento de SG superior a lo esperable con dacarbazina.

El uso de vemurafenib y dabrafenib no está indicado en esta población.

Los datos actualizados de supervivencia a 5 años tras el uso de ipilimumab parecen mostrar en base a las curvas de Kaplan-Meier, que aproximadamente un 20% (22, datos no publicados) de los pacientes se mantienen vivos, lo cual se considera clínicamente relevante. Ello no implica necesariamente que todos los pacientes vivos a largo plazo estén recibiendo terapia de mantenimiento con ipilimumab. De hecho, según datos provenientes del estudio 024 y publicados por Maio en el congreso de ESMO de 2012 (23), de los 44 y 22 pacientes (Ipi10 + DTIC vs. DTIC, respectivamente) vivos a los cuatro años (19% vs. 9,6% del total de la población del estudio respectivamente), solo 11 y 9 pacientes en cada grupo seguían en terapia de mantenimiento tras dos años. Por otro lado, Prieto *et al.* (24) han encontrado que cuando el tratamiento con ipilimumab está asociado con IL-2 la tasa de supervivencia a 5 años se incrementa hasta el 25%. El uso de IL-2, aunque no autorizada en nuestro país para el tratamiento del melanoma, ha sido propuesto como alternativa de tratamiento para algunos autores (25, 26), si bien el reciente estudio de Schwartztruber *et al.* (27) y la elevada toxicidad asociada a la misma parecen limitar su uso tanto por su relativa eficacia como por la escasa tolerabilidad. Por todo ello, y tendiendo al carácter exploratorio de los datos referenciados, se hace imposible obtener conclusiones firmes en relación al uso de IL-2 en el tratamiento del melanoma metastásico.

Algo similar ocurre con la combinación de carboplatino/paclitaxel. Los datos del estudio fase III en pacientes naïve a quimioterapia (28) y con características similares en estadio ECOG (57% MIC) y niveles de LDH a lo recogido en el estudio de ipilimumab a dosis de 10 mg/ kg + DTIC, en 1ª línea, mostraron unas medianas de supervivencia en torno a los 11 meses, tasas de respuesta del 18% y medianas de SLP de unos 4 meses. Estos datos fueron prácticamente una replicación de lo observado en el estudio de Haushchild *et al.* (29) en donde se obtuvieron resultados similares en pacientes previamente tratados. Por su parte, ipilimumab asociado a DTIC y a una dosis de 10 mg/ kg obtuvo medianas de supervivencia de unos 11 meses, con una tasa de respuesta del 15% y una mediana de SLP de 2,8 meses. Es posible que los datos de SLP y TR en el caso de ipilimumab no estuviesen realmente mostrando el verdadero efecto citostático/ citotóxico del fármaco, dado su carácter inmunológico, y por ello el beneficio no pueda ser comparado. No obstante, los datos de medianas de supervivencia parecen mostrar resultados similares, si bien no existe una comparación directa entre ambos tratamientos y es probable que haya sesgos no identificados que puedan invalidar esta comparación indirecta no ajustada. Otro aspecto relevante, es la tasa de supervivencia a largo plazo, de un 20% aproximadamente en el caso de ipilimumab a los 5 años y del 10-12% a los 4 años en el caso de la combinación de carboplatino/paclitaxel.

Continuando en el supuesto del tratamiento a pacientes con mutación BRAFV600 negativa, y asumiendo que el beneficio del uso de ipilimumab es independiente de la línea de tratamiento, cabría plantearse cuál sería el mejor orden de administración de este anti-CTLA-4, si en primera línea o tras progresión de quimioterapia clásica. A este respecto, es importante señalar que en el estudio CA184024 a los pacientes en el brazo de DTIC + placebo no se les permitió recibir ipilimumab tras la progresión tumoral (30). Dicho esto, podría plantearse desde un punto de vista puramente teórico y admitiendo sesgos importantes implícitos a la hipótesis planteada, que algunos pacientes podrían obtener un beneficio significativo si la secuencia de tratamiento incluyese primero quimioterapia para posteriormente continuar con ipilimumab, ya que al beneficio mostrado por la quimioterapia en 1ª línea (inferior a ipilimumab) se le sumaría el beneficio de ipilimumab en 2ª línea de tratamiento, el cual fue demostrado en el estudio MDX010-20. El mismo argumento podría ser aplicado en sentido contrario: ipilimumab en primera línea seguido de quimioterapia en 2ª. Sin embargo, no se

disponen de datos tan robustos como los obtenidos con ipilimumab, en los que se parezca demostrar que el uso de quimioterapia proporciona el mismo beneficio independientemente de la línea de tratamiento. En este sentido, sólo la combinación de carboplatino y paclitaxel parece aportar cierta robustez de resultados sin tener en cuenta el pretratamiento previo (28, 29, 31).

Un hecho crítico a considerar en el orden de la secuencia sería que normalmente los tratamientos más eficaces son administrados en primer lugar, ya que es esperable que por un lado, un mayor porcentaje de pacientes consiga alcanzar el tratamiento con líneas posteriores, y que por otro lado, el beneficio sea menor en la medida que el paciente es más pretratado (peor tolerabilidad, fenómenos de resistencia, cambios en la biología del tumor, etcétera) si bien en el caso concreto del tratamiento con ipilimumab esta última premisa comúnmente aceptada en oncología no parece influir en su tasa de supervivencia a largo plazo ni en las medianas de supervivencia obtenidas.

Pese a todo lo anterior, existe un hecho que podría influir en la decisión de la secuencia recomendada y sería que, en vista de ese porcentaje de pacientes que se beneficiaría de una supervivencia a largo plazo con el uso de ipilimumab, la introducción de líneas previas de tratamiento expondría de manera innecesaria a esa población a la toxicidad asociada al uso de la quimioterapia, la cual podría además modificar en cierta medida el beneficio esperado de recibir ipilimumab. En este sentido, según los datos publicados del programa español de acceso expandido a ipilimumab (32 y datos no publicados), los pacientes tratados con ipilimumab 3 mg/kg tras al menos una terapia previa para enfermedad avanzada, obtuvieron una mediana de supervivencia de 6,5 meses, con una tasa de SG a los 18 meses del 29%. Estos resultados parecen estar claramente influenciados por las características de los pacientes estudiados, las cuales incluyeron un 11% de pacientes con ECOG 2, un 19% con metástasis cerebrales y un 33% de los pacientes tratados con más de dos regímenes para enfermedad metastásica. De este estudio se desprende que el tratamiento con ipilimumab podría optimizarse en aquellos pacientes con buen estado funcional (ECOG 0-1) baja sintomatología asociada a la localización del tumor, sin tratamiento previo para enfermedad metastásica y bajo volumen metastásico.

Por todo ello, sería también recomendable que los pacientes candidatos a ipilimumab tuviesen unos niveles máximos de LDH de hasta de dos veces por encima del límite superior de la normalidad, y una expectativa de vida de al menos 4 meses, permitiendo de esta manera maximizar la eficacia del fármaco. Con respecto a la posición de ipilimumab con respecto a quimioterapia clásica, no existe comparación directa con todos los regímenes y las comparaciones indirectas son difíciles, apuntando resultados similares a corto plazo frente a la combinación de carboplatino/paclitaxel pero una supervivencia global doble a largo plazo con ipilimumab.

#### Pacientes con mutación BRAF V600

El segundo gran bloque de pacientes a tratar, serían aquellos con la mutación BRAFV600 positiva. A este respecto, no existen todavía datos concluyentes que permitan extraer conclusiones sobre el comportamiento de ipilimumab en este tipo de pacientes. Si bien, los diversos estudios publicados hasta la fecha (33) y los datos de los distintos pacientes con mutación positiva analizados en los estudios de ipilimumab (datos no publicados), no parecen indicar que a priori exista una eficacia y/o un perfil de toxicidad distinto al mostrado en toda la población estudiada. Por otro lado, en consonancia con los IPT de vemurafenib y dabrafenib, la evidencia disponible para los pacientes con mutación BRAFV600 es claramente mayor para estos dos inhibidores, por lo que atendiendo al mayor número de pacientes tratados en estudios fase III diseñados a este fin, la mayor tasa de respuesta obtenida por vemurafenib y dabrafenib, y la similar

ganancia en términos de SG, parece razonable recomendar el uso en primer término de los inhibidores BRAF.

No obstante, el orden de la secuencia en pacientes con mutación BRAFV600 no es clara y algunos autores pese a la rápida actividad antitumoral mostrada por vemurafenib y dabrafenib, establecen algoritmos de tratamiento para evitar en la medida de lo posible la corta duración de la respuesta asociada a los inhibidores BRAF y el posible efecto deletéreo en las terapias subsecuentes. Así, y tal y como ha sido ya comentado en el IPT de vemurafenib, parece que aquellos pacientes con estadio M1C, altos niveles de LDH y en definitiva sujetos con crecimiento rápido del tumor, podrían obtener un mayor beneficio del tratamiento con vemurafenib, siendo por el contrario los sujetos con estadio IIIC/M1A/M1B y niveles de LDH normales, los que menos se beneficiarían. En este sentido, Jang y Atkins (34) sugieren que el tratamiento con ipilimumab estaría indicado para pacientes con enfermedad indolente.

Por el contrario, Ascierto *et al.* (35, 36) han sugerido que la presencia de dos o más factores de riesgo (presencia de metástasis cerebrales, altos niveles de LDH, ECOG >0) indicaría una rápida progresión del tumor en tratamiento con inhibidores con BRAF, por lo que ipilimumab sería el tratamiento de primera elección en estos pacientes, ya que según sus datos los pacientes que experimentasen una rápida progresión tras el inicio del primer tratamiento con inhibidores BRAF, obtendrían un menor beneficio del uso de ipilimumab en segunda línea, dado que en esos pacientes el tratamiento con ipilimumab se limitaría a un máximo de 2 dosis y el beneficio de la administración de ipilimumab parece estar muy relacionado con la administración de al menos 4 dosis del fármaco. Ciertamente en el estudio CA184024 los pacientes que recibieron 4 dosis obtuvieron una mediana de SG de 16,5 meses (IC 95% 13,6-22,1) mientras que los sujetos que recibieron 1-2 dosis, la mediana de SG alcanzó los 9,2 meses (IC 95% 8,3-15,9).

Como podemos observar, el orden de la secuencia no está elucidado, por lo que hasta que no se dispongan de más datos no es posible establecer ninguna recomendación basada en la evidencia proveniente de ensayos clínicos. Dicho esto, es importante resaltar que desde un punto de vista de práctica clínica, el paciente altamente sintomático (sintomatología relacionada con la localización del tumor) con mutación positiva BRAFV600 debería ser tratado con vemurafenib o dabrafenib en primer lugar, debido sobre todo a la rápida respuesta ofrecida por estos inhibidores en un alto porcentaje de pacientes.

#### Pacientes con metástasis cerebrales

Por último, aunque no menos importante, parece necesario abordar el uso de ipilimumab en subgrupos de pacientes de especial relevancia.

No existen muchos datos de pacientes con metástasis cerebrales provenientes de los estudios pivotaes de ipilimumab, por lo que a fecha de elaboración del primer IPT existía una mayor incertidumbre sobre su beneficio en esta población. Aún más si cabe, dado el mecanismo de acción de ipilimumab y el controvertido papel que los inmunomoduladores, podrían tener a nivel del sistema nervioso central (37). Sin embargo, han ido apareciendo algunos datos que, si bien no tienen el mismo nivel de evidencia que los recogidos en los estudios principales de la solicitud de registro, podrían avalar cierta eficacia del uso de ipilimumab en aquellos pacientes con metástasis cerebrales. Así, Margolin *et al.* (38) señalan alguna actividad en el uso de ipilimumab dentro de un estudio fase II, particularmente cuando las metástasis son pequeñas y asintomáticas. Silk *et al.* (39) encontraron que el uso de ipilimumab previo a la radioterapia podría mejorar las tasas de supervivencia. Di Giacomo *et al.* (40) han descrito que el uso de ipilimumab asociado a fotemustina podría incrementar las tasas de respuesta en esta población. Tazi *et al.* (41) presentaron datos en los que los pacientes tratados con ipilimumab y

radiocirugía estereotáxica podrían alcanzar tasas de supervivencia equivalentes a los pacientes tratados con ipilimumab pero sin metástasis cerebrales. Por último, en uno de los estudios observacionales retrospectivos presentado por el titular de la autorización en la solicitud de extensión de la indicación (estudio CA184332) de los 61 pacientes incluidos, 20 tuvieron metástasis cerebrales. En ellos la mediana de SG fue de 4,2 meses con una tasa de mortalidad a los 2,5 meses del 30%, frente a una mediana de SG para los pacientes sin metástasis de 13,4 meses con una tasa de mortalidad a los 2,5 meses del 15% (datos no publicados). Estos datos son muy similares a los obtenidos por el programa de acceso expandido español, en donde los pacientes con metástasis cerebrales (n=28; 18,8% del total) obtuvieron una mediana de 4 meses (120 días) (datos no publicados).

#### Pacientes con melanoma no cutáneo

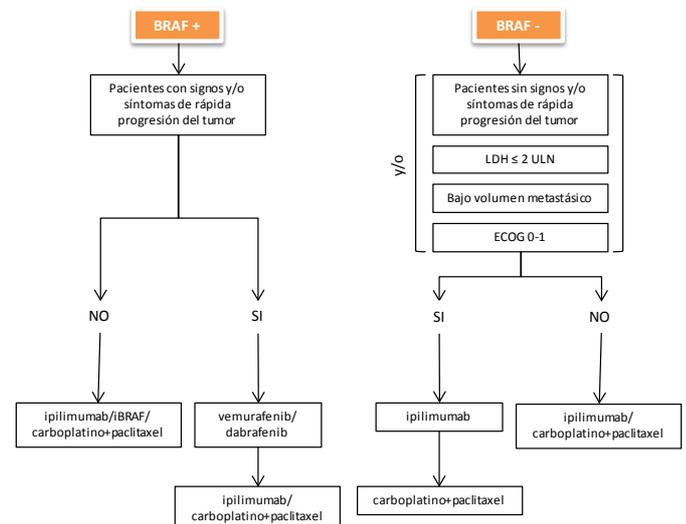
Respecto a los pocos datos existentes en pacientes tratados con ipilimumab en melanomas no cutáneos, Maio *et al.* (42) describen una tasa de supervivencia al año de un 31% entre pacientes con melanoma ocular. Postow *et al.* (43) en un análisis retrospectivo de 33 pacientes con melanoma mucoso informaron de una tasa de respuesta del 6,7%, con una mediana de supervivencia global general de 6,4 meses. Estos datos corroboran los previamente presentados en el congreso de ESMO de 2012, en donde Del Vecchio *et al.* (44) mostraron los datos del programa italiano de acceso expandido, con medianas de SG en torno a los 6,7 meses. Estos datos contrastan con los resultados de varios estudios en los que el uso de inmunoterapia (IL-2, interferon alfa) y quimioterapia (DTIC, cisplatino, vinblastina) parecen ofrecer tasas de respuesta del 36-47% (45-47). Debido al poco número de pacientes y el diseño de estos estudios, es difícil obtener conclusiones claras respecto al papel que podría jugar el tratamiento con ipilimumab en melanomas no cutáneos, si bien se van a presentar próximamente datos de un estudio fase II del Grupo Español de Melanoma (GEM) en pacientes con melanoma ocular metastásico tratados con ipilimumab 10 mg/kg.

## CONCLUSIÓN

- Ipilimumab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico tanto en pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia como en aquellos que recibieron quimioterapia para enfermedad avanzada.
- En aquellos pacientes con mutación BRAFV600 positiva, si bien tanto vemurafenib como dabrafenib poseen un mayor nivel de evidencia en esta población, la secuencia óptima de tratamiento entre estos inhibidores e ipilimumab no ha sido determinada en base a datos provenientes de ensayos clínicos. No obstante, en aquellos pacientes con signos y/o síntomas que indiquen una rápida progresión del tumor y con el objeto de reducir los síntomas asociados a la progresión del mismo, se recomienda el comienzo del tratamiento con un inhibidor BRAF.
- Con objeto de optimizar la respuesta a ipilimumab, en ausencia de mutación positiva BRAFV600, se aconseja el uso de ipilimumab en primera línea de tratamiento antes que la dacarbazina, siendo recomendable que aquellos pacientes que se consideren candidatos a recibir ipilimumab estén en condiciones de recibir el régimen de inducción completo (4 dosis) en la medida de lo posible, ya que la eficacia del mismo podría disminuir en función del número de dosis administradas. Así mismo, es también recomendable que los pacientes presenten un buen estado funcional (ECOG 0-1) sin signos y/o síntomas que indiquen una rápida progresión del tumor, un bajo

volumen metastásico, niveles de LDH por debajo de 2 veces el límite superior de la normalidad y una expectativa de vida de al menos 4 meses.

- No existen datos comparativos directos con la combinación de carboplatino/ paclitaxel, por lo que no se pueden descartar sesgos en la interpretación de los datos y sería muy útil disponer de comparaciones directas para el posicionamiento de ambos medicamentos. Los datos indirectos son difíciles de interpretar mostrando medianas de supervivencia similares a corto plazo pero una tasa de supervivencia a largo plazo del doble con ipilimumab.
- Los datos disponibles en pacientes con metástasis cerebrales parecen indicar que ipilimumab podría poseer cierta actividad antitumoral en pacientes con metástasis pequeñas y asintomáticas, aunque es posible que no sea más eficaz que la quimioterapia.
- No existen datos suficientes como para establecer recomendaciones de uso en pacientes con melanoma no cutáneo.



## REFERENCIAS

1. Martínez Jáñez N. Melanoma. Disponible en <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma> (Acceso Mayo 2014).
2. 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.
3. Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Mateos A, Torrella A, Capocaccia R, Navarro C. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii21-29.
4. L. Ríos et al. Registro nacional de melanoma cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):789-799
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Acceso 05/2014.

6. Summary of opinion1 (initial authorisation) for Dabrafenib. EMA/CHMP/339899/2013. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002604/WC500144848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002604/WC500144848.pdf) (acceso 05/2014).
7. Summary of opinion1 (initial authorisation) for Vemurafenib. EMA/CHMP/926998/2011. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002409/WC500119363.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002409/WC500119363.pdf) (acceso 05/2014).
8. Summary of opinion1 (initial authorisation) for Ipilimumab. EMA/CHMP/384358/2011. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002213/WC500106522.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002213/WC500106522.pdf) (acceso 08/2014).
9. Summary of opinion1 (post authorisation) for Ipilimumab. EMA/547838/2013. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002213/WC500150085.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002213/WC500150085.pdf) (acceso 05/2014)
10. Resumen de las características del producto o Ficha Técnica para Yervoy. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf) (acceso 05/2014).
11. Hanaizi Z, van Zwieten-Boot B, Calvo G, Lopez AS, van Dartel M, Camarero J, et al. The European Medicines Agency review of ipilimumab (Yervoy) for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults who have received prior therapy: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Eur J Cancer* 2012; 48: 237-242.
12. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002213/WC500109302.pdf) (Acceso 02/2014).
13. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New Engl J Med* 2010; 363: 711-723.
14. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *New Engl J Med* 2011; 364: 2517-2526.
15. Assessment Report For Yervoy (ipilimumab). Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002213/WC500157027.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500157027.pdf) (Acceso 02/2014)
16. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs*. 2011 Jun;29(3):489-98
17. Schiffon L, Wong, Debra Rembert, Timothy Juday, John R. Penrod, Rahul Dhanda, Debra Patt . Real World Effectiveness of First-Line Ipilimumab for Advanced Melanoma in the U.S. Community Setting. Presented at the 10th International Meeting of the Society for Melanoma Research; November 17–20 2013; Philadelphia, PA, USA.
18. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2691-7.
19. Sharma A, Thompson JA, Repaka A, Mehnert JM. Ipilimumab administration in patients with advanced melanoma and hepatitis B and C. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 20;31(21):e370-2.
20. Burke MM, Kluger HM, Golden M, Heller KN, Hoos A, Sznol M. Case Report: response to ipilimumab in a patient with HIV with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):e792-4.
21. Ruzevick J, Nicholas S, Redmond K, Kleinberg L, Lipson EJ, Lim M A Patient with HIV Treated with Ipilimumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma Metastases to the Brain. *Case Rep Oncol Med*. 2013;2013:946392.
22. M. Maio, I. Bondarenko, C. Robert, L. Thomas, C. Garbe, A. Testori, et al. Survival analysis with 5 years of follow-up in a phase III study of ipilimumab and dacarbazine in metastatic melanoma. The European Cancer Congress 2013. Abstract 3704. Disponible en <http://eccamsterdam2013.ecco-org.eu/Scientific-Programme/Abstract-search.aspx?abstractid=7017> (acceso mayo 2014).
23. Maio M, Bondarenko I, Robert C, et al. Four-year survival update for metastatic melanoma (mm) patients (pts) treated with ipilimumab (ipi) + dacarbazine (dtic) on phase 3 study CA184-024. Presented at: 37th European Society of Medical Oncology 2012 Congress; September 28–October 2, 2012; Vienna, Austria. Abstract 1127.
24. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Apr 1;18(7):2039-47.
25. Dillman RO, Barth NM, VanderMolen LA, Mahdavi K, McClure SE. Should high-dose interleukin-2 still be the preferred treatment for patients with metastatic melanoma? *Cancer Biother Radiopharm*. 2012 Aug;27(6):337-43.
26. 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.
27. Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 2;364(22):2119-27.
28. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without Sorafenib in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):373-9.
29. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. 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.
30. Protocol for Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26. Disponible en [http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoal104621/suppl\\_file/nejmoal104621\\_protocol.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoal104621/suppl_file/nejmoal104621_protocol.pdf) (acceso 02/2014).
31. Pflugfelder A, Eigentler TK, Keim U, Weide B, Leiter U, Ikenberg K, Berneburg M, Garbe C. Effectiveness of carboplatin and



- paclitaxel as first- and second-line treatment in 61 patients with metastatic melanoma. *PLoS One*. 2011 Feb 16;6(2):e16882.
32. J.A. Lopez Martin, M. Gonzalez Cao, M. Sereno, J. Mayordomo, M. Hidalgo, B. Campos et al. Ipilimumab in older patients: Spanish Melanoma Multidisciplinary Group (GEM) experience in the expanded access programme. Abstract 3233 Congress ESMO 2012.
33. Shahabi V, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chasalow SD, Alaparthi S, Jackson JR. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother*. 2012 May;61(5):733-7.
34. Jang S, Atkins MB. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):e60-9.
35. Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, Grimaldi AM, Romano A, Mozzillo N. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med* 2012; 10: 107.
36. Ascierto PA, Simeone E, Grimaldi AM, Curvietto M, Esposito A, Palmieri G, Mozzillo N. Do BRAF inhibitors select for populations with different disease progression kinetics? *J Transl Med*. 2013 Mar 8;11:61.
37. Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev*. 2006 Oct;213:48-65.
38. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):459-65.
39. Silk AW, Bassetti MF, West BT, Tsien CI, Lao CD. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med*. 2013 Dec;2(6):899-906.
40. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, Santinami M, Ferrucci PF, Giannarelli D et al. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Sep;13(9):879-86.
41. Tazi K., Chiuzan C., Shirai K.; Medical University of South Carolina, Charleston, SC. Survival of melanoma patients with brain metastases treated with ipilimumab combined with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstract e20019).
42. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, Pigozzo J, Parmiani G, Ridolfi R, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24(11):2911-5.
43. Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, Ramaiya N, Panageas KS, Lawrence DP et al. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. *Oncologist*. 2013 Jun;18(6):726-32.
44. DelVecchio M, Simeone E, Chiarion Sileni V et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pretreated, mucosal melanoma: Experience from Italian clinics participating in the European Expanded Access Programme. ESMO 2012: Abstract 1130P.
45. Kim KB, Sanguino AM, Hodges C et al. Biochemotherapy in patients with metastatic anorectal mucosal melanoma. *Cancer* 2004;100:1478–1483.
46. Harting MS, Kim KB. Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal mucosal melanoma. *Melanoma Res* 2004;14:517–520.
47. Bartell HL, Bedikian AY, Papadopoulos NE et al. Biochemotherapy in patients with advanced head and neck mucosal melanoma. *Head Neck* 2008;30: 1592–1598.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Alfonso Berrocal**

Servicio Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

### **Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde**

### **Comunidad Autónoma de Andalucía**

### **Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud**

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web: <http://catsalut.gencat.cat/ca>

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

El Laboratorio Titular y la Sociedad Española de Oncología Médica y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.