



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

IPILIMUMAB EN EL TRATAMIENTO

DEL MELANOMA AVANZADO

FARMACOLOGÍA, EFICACIA Y SEGURIDAD

Autores: Fernández Carrasco, Carmen ; Romo Martín, Borja

D.N.I.: 78587380Z ; 50224660C

Tutor: Zamora Barrios, Maria Dolores

Convocatoria: 30 de junio de 2015

Índice

Resumen.....	3
Introducción y antecedentes	3
Objetivos y metodología	5
Resultados y discusión.	6
Definición y mecanismo de acción. Por qué ipilimumab	6
Seguridad y efectos adversos.....	8
Eficacia.....	11
Puntos clave	17
Conclusiones	18
Bibliografía.	19

Resumen

Ipilimumab (Yervoy®) es un anticuerpo monoclonal con actividad antitumoral indirecta utilizado en el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) como segunda línea, en España, tras fracaso de otras terapias. Sin embargo, los estudios de eficacia realizados en los últimos años muestran unos datos de supervivencia global y otros parámetros como la supervivencia libre de progresión mejores que los fármacos de primera línea, con una alta tasa de efectos adversos, pero, en general, manejables. Inicialmente se ha implantado como tratamiento de segunda línea, aunque, debido al balance beneficio-riesgo y la eficacia que presenta en comparación con otros fármacos antitumorales utilizados, se ha planteado que pase a ser tratamiento de elección, aprobándose para tal indicación.

Introducción y antecedentes

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que generalmente se presenta a nivel cutáneo, pero que tiene una alta capacidad de producir metástasis, con prevalencia por el tejido subcutáneo, ganglios linfáticos, cerebro y órganos del sistema digestivo. A día de hoy, el único tratamiento eficaz es la extirpación del tumor antes de que se expanda, ya que su alta capacidad invasiva lo convierte en un tipo de cáncer extremadamente peligroso si no se trata en los primeros estadios. Dada dicha capacidad de llegar a otros órganos, por una metástasis vía sistema linfático, se considera el tipo de cáncer de piel más grave, y se estima que produce el 75% de las muertes por éste^{1,2}. En la siguiente tabla podemos ver lo que supone un diagnóstico tardío en caso de metástasis. Se estima que un 10% de los melanomas cutáneos presentan metástasis³.

Five-year Relative Survival Rates* (%) by Stage at Diagnosis, 2002-2008									
	All Stages	Local	Regional	Distant	All Stages	Local	Regional	Distant	
Breast (female)	89	98	84	24	Ovary	44	92	72	27
Colon & rectum	64	90	70	12	Pancreas	6	23	9	2
Esophagus	17	38	20	3	Prostate	99	100	100	28
Kidney ⁴	71	91	64	12	Stomach	27	62	28	4
Larynx	61	76	42	35	Testis	95	99	96	73
Liver ⁴	15	28	10	3	Thyroid	98	100	97	54
Lung & bronchus	16	52	25	4	Urinary bladder ⁵	78	70	33	6
Melanoma of the skin	91	98	62	15	Uterine cervix	68	91	57	16
Oral cavity & pharynx	62	82	57	35	Uterine corpus	82	95	67	16

American Cancer Society, Surveillance Research 2013

Tabla 1: Tasas de supervivencia a los 5 años en función del estadio tumoral en el diagnóstico. *American Cancer Society.*

Los factores de riesgo del melanoma se suelen dividir en intrínsecos y extrínsecos. En general, depende de la propia genética del individuo como factor intrínseco, ya que determina la respuesta a la radiación UV. Es muy importante también el número de nevos melanocíticos (marcas de nacimiento o lunares con unas características determinadas) en la piel, especialmente aquellos irregulares o anormales. El principal factor extrínseco es una excesiva exposición a la radiación solar. El riesgo es mayor con exposiciones repetidas durante la infancia y adolescencia, siendo más peligroso que durante la edad adulta⁴.

El melanoma es el tipo de cáncer que más está aumentando su incidencia. Desde el año 1950, se ha incrementado en un 690%. A nivel mundial se diagnostican más de 130.000 casos nuevos al año, con 50.000 muertes anuales¹. Según la Sociedad Española de Oncología Médica, se esperan más de 4.000 nuevos diagnósticos de melanoma en España para el presente año, mostrando una incidencia de 5,2/100.000 habitantes. Además, es un tipo de cáncer que se presenta en personas relativamente jóvenes, con la mayor tasa de incidencia en el rango de edad comprendido entre los 40 y los 50 años, siendo por tanto una de las mayores causas de pérdida de años de vida en este tipo de enfermedades. Esta es la causa del esfuerzo que se realiza en investigación para tratar de luchar contra esta enfermedad⁵.

El tamaño del melanoma primario está asociado a la probabilidad de metástasis, estableciéndose una clasificación en niveles según la profundidad o número de capas de la piel que se ven afectadas (clasificación de Clark). Para el melanoma de alto riesgo se utiliza terapia adyuvante con fin de evitar la diseminación vía metástasis linfática. Así, una vez que el melanoma se ha expandido hasta órganos como el hígado, riñones o cerebro, el tratamiento deja de ser quirúrgico para dar paso a la quimioterapia⁴.

No obstante, en general el tratamiento mediante fármacos del melanoma avanzado no es muy eficaz, siendo sus mayores aspiraciones tratar la sintomatología y mejorar en la medida de lo posible la supervivencia del paciente. Los fármacos que se utilizan o se han venido utilizando se pueden prescribir como monoterapia o en combinaciones, siendo considerada la monoterapia con dacarbazina como referencia, presentando un incremento en la supervivencia de 7-9 meses en alrededor del 10% al 25% de los pacientes⁴.

Según el informe de posicionamiento terapéutico publicado por la AEMPS, los otros fármacos utilizados en esta terapéutica son temozolomida, fotemustina (especialmente en casos de metástasis cerebral), carboplatino y sus combinaciones con paclitaxel,

dacarbazina o sorafenib, e interleukina 2, así como inmunoterapia, y tratamientos adyuvantes como el aporte de interferón- α (cuyo uso está siendo discutido). Un caso especial es si el paciente presenta una mutación en el gen BRAF; este gen codifica la proteína que participa en el envío de señales en las células y en el crecimiento y proliferación celular. De este modo, una mutación en este gen puede llevar a un incremento en el crecimiento y diseminación de las células cancerosas⁶. Esta mutación por tanto es importante para el tratamiento a elegir, ya que si se presenta en el paciente, los protocolos indican el tratamiento de primera línea con vemurafenib y dabrafenib.

La FDA autorizó el uso de ipilimumab para el tratamiento del melanoma avanzado, es decir, irreseccable o metastásico, en adultos, independientemente de que el paciente haya sido tratado previamente o no. En España, ipilimumab había sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado en adultos que ya habían recibido tratamiento anteriormente, pero ha sido aprobado recientemente por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para incluirlo en el Sistema Nacional de Salud como tratamiento de primera línea para esta misma indicación, entrando en vigor el 1 de Abril de 2015. Sin embargo esta indicación aún no se ha establecido, ya que se están actualizando los informes de posicionamiento terapéutico, las fichas técnicas, etcétera, de modo que actualmente sigue utilizándose como tratamiento de segunda línea. Durante los últimos años se han aprobado varios fármacos para el tratamiento de esta enfermedad, siendo ipilimumab el primero que ha demostrado mejorar la supervivencia tanto como primera línea de tratamiento como tras haber utilizado otros⁷.

Objetivos y metodología

En este trabajo vamos a analizar la eficacia de ipilimumab y su impacto en la terapéutica del melanoma, dada su reciente propuesta como tratamiento de primera línea en el melanoma avanzado, teniendo en cuenta los efectos adversos que pueden aparecer así como el tipo de paciente al que se ha estado aplicando.

Para ello tomaremos como fuentes de información las publicaciones y estudios de los últimos años acerca de este fármaco, eligiendo aquellos que por planteamiento, selección de pacientes y desarrollo, ofrezcan una información fiable y relevante, siendo interesantes estudios que aporten datos de la eficacia en sí de ipilimumab, preferentemente comparándolo con otro fármaco de primera línea en el tratamiento del melanoma

avanzado, así como, por hacer un análisis más completo, los que nos den datos sobre la farmacocinética y la seguridad.

También consultaremos diferentes informes realizados por instituciones como la Food and Drug Administration (FDA) o la propia Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), así como el reciente informe publicado por el grupo GENESIS, dando prioridad a la información obtenida en los últimos años para aportar los datos más recientes.

Resultados y discusión.

Definición y mecanismo de acción. Por qué ipilimumab

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal antitumoral de tipo IgG1 κ frente al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), completamente humano, obtenido mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino. Se presenta como un concentrado para solución en perfusión a una concentración de 5mg/mL, comercializado por el laboratorio Bristol-Myers-Squibb, con el nombre comercial Yervoy®.

La unión del CTLA-4 a sus ligandos (CD80 y CD86, o B7.1 y B7.2) se traduce como una inhibición de la activación del linfocito T. Ipilimumab, al promover la activación y proliferación de los linfocitos T, así como su infiltración en los tumores, lleva por tanto a la muerte de las células tumorales.

La administración a pacientes con melanoma se relacionó con un incremento dosis-dependiente del recuento absoluto de linfocitos, así como un aumento de los linfocitos T activados (HLA-DR+ CD4+ y CD8+) y T de memoria (CCR7+ CD45RA-), y un pequeño aumento en el porcentaje de los linfocitos T CD8+ de memoria efectores (CCR7- CD45RA-).

Su efecto antitumoral es indirecto, mediado por una estimulación de la respuesta inmunitaria. La activación de células T en respuesta a ipilimumab se puede medir poco después de la iniciación de la terapia; sin embargo, el momento de la aparición de la actividad clínica es variable y, a veces, no ocurre antes de que la enfermedad progrese. Por tanto, puede necesitar ser evaluado con criterios específicos de respuesta debido a los mecanismos de acción y respuesta cinética que difieren de la quimioterapia con agentes anticancerígenos clásicos⁸.

La farmacocinética de ipilimumab se estudió en 498 pacientes con melanoma avanzado que recibieron dosis de inducción que oscilaban entre 0,3 y 10 mg/kg, administrándose una vez cada 3 semanas hasta un total de 4 dosis. Utilizándose una dosis de 3 mg/kg, se alcanza el punto de equilibrio estacionario al cabo de la tercera dosis, con una C_{\min} de 19,4 mcg/mL. A partir de esta dosis, si se emplean dosis superiores, se ha observado que las concentraciones máximas y mínimas, así como el área bajo la curva, son proporcionales. Aunque la dosis recomendada de ipilimumab es de 3 mg/kg, la mejor tasa de respuesta ha sido encontrada con 10 mg/kg en este tipo de estudios con diversas dosificaciones^{9,10}.

Si bien en estos estudios dicha dosis supone la mejor tasa de respuesta, una vez obtenidos los datos de seguridad y puestos en conocimiento de las diferentes agencias y del fabricante, la recomendación de dosis para su uso en clínica quedó en los mencionados 3 mg/kg de peso ya que presenta respuestas clínicas significativas y una mejora en la supervivencia global con menor tasa de efectos adversos que dosis mayores.

Actualmente se está realizando un estudio solicitado por el laboratorio fabricante en el que se compara directamente las dosis de 3 mg/kg y 10 mg/kg, pero parece que aún faltan varios años para que se publique.

La posología que se utiliza es mediante perfusión intravenosa, sin dilución a concentración de 5 mg/mL o diluido en una solución de cloruro sódico o glucosa, en una concentración, en este caso, entre 1 y 4 mg/mL. Se administra a lo largo de 90 minutos, con una dosis de 3 mg/kg, cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis.

El tratamiento deberá realizarse entero, en función de la tolerabilidad del paciente, e independientemente de que aparezcan nuevas lesiones o se produzca crecimiento de las antiguas. Se ha de evaluar la funcionalidad hepática e hipofisaria antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis, así como se aconseja vigilar al paciente por si apareciesen síntomas de reacciones adversas de naturaleza inmunitaria. Por su parte, la reducción de la dosis no es recomendable. La evaluación de la respuesta tumoral se debe realizar una vez terminado el tratamiento de inducción.

En cuanto al resto de la farmacocinética reflejada en la ficha técnica e informes, cabe señalar que se elimina siguiendo las vías habituales de otros anticuerpos, sin influencia de vías o puntos típicos como el citocromo P450, por tanto no es de esperar que ipilimumab

estimule o inhiba enzimas implicadas en el metabolismo de otros fármacos. Así mismo, tiene un tiempo de semivida de 15,4 días.

Las limitaciones actuales de datos nos impiden concretar su farmacocinética en situaciones especiales, como niños o en insuficiencia renal o hepática grave. Sin embargo, podemos mencionar que no se han encontrado diferencias en la eliminación de ipilimumab en pacientes con las funciones renales o hepáticas normales con respecto a insuficiencias de grado medio, ni en pacientes ancianos de hasta 86 años. Donde sí se ha encontrado una diferencia es en caso de sobrepeso, incrementándose la eliminación, pero aparentemente no lo suficiente como para requerir un ajuste posológico.

En cuanto al embarazo, entra en la categoría C de la FDA, principalmente por la aparición de casos de abortos espontáneos, bajo peso al nacer y aumento de la mortalidad perinatal en estudios con animales (monos).

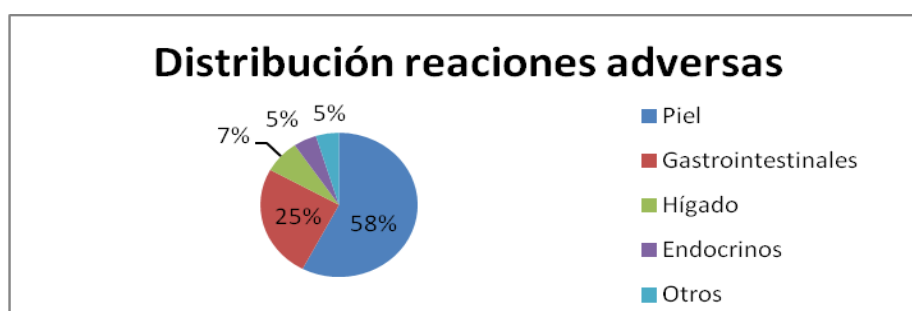
El aclaramiento tampoco se ve aparentemente alterado por factores raciales, sexuales, inmunitarios o de tratamientos previos, pero esto tampoco es definitivo debido a la falta de datos y a los posibles sesgos a la hora de la obtención de los resultados.

Seguridad y efectos adversos

La seguridad de ipilimumab se ha evaluado en más de 3000 pacientes con diferentes estados tumorales y dosis¹¹. El tratamiento con ipilimumab puede dar lugar a reacciones adversas inmunitarias graves y potencialmente mortales. La lista es larga, y están relacionadas con el sistema inmunitario, siendo éstas de tipo inflamatorio y relacionándose por tanto con el mecanismo de acción del fármaco. El tipo de reacción va desde digestivas y hepáticas, a reacciones neurológicas, dermatológicas o endocrinas, y se suele observar al menos una en el 80% de los pacientes, de los cuales el 10-15% alcanza el grado 3 o 4. Estas reacciones son acumulativas y dosis dependiente, y se inician en general de manera rápida durante el periodo de inducción, aunque también se ha observado la aparición de éstas pasada la aplicación de la última dosis de ipilimumab. En función de la gravedad, se va a omitir la dosis, a retrasarla, o incluso a suspender el tratamiento, pudiendo ser necesarios tratamientos con corticoides para controlarlas, acompañados o no de tratamiento alternativo inmunosupresor.. Las más comunes, en tratamiento con monoterapia de ipilimumab, fueron diarrea, náuseas, vómitos, cansancio, erupción y prurito, disminución del apetito y dolor abdominal.

Cabe señalar, no obstante, que se han detectado casos de reacciones adversas fatales, como por ejemplo el caso de muerte por perforación gastrointestinal en ensayos clínicos. El 10% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento como consecuencia de problemas de seguridad^{11,12}.

En un estudio de fase II, que evalúa actividad y seguridad, el 84% de los pacientes que fueron finalmente tratados (parte de la población de estudio no recibió el tratamiento) experimentaron acontecimientos adversos, siendo en un 28% de los casos de grados 3 y 4⁸. Los efectos adversos más frecuentes estuvieron relacionados con el sistema inmune; la mayoría de ellos se resolvieron con el uso de corticosteroides sistémicos, y tres pacientes necesitaron un tratamiento inmunosupresor adicional. Además, hubo un fallecimiento a causa de una insuficiencia hepática que no fue tratada a tiempo, y otros cuatro que no se pudieron relacionar directamente con el fármaco. La posología utilizada en el tratamiento fue de 10 mg/kg cada 3 semanas hasta 4 ciclos, es decir, una dosis alta, seguido de un tratamiento de mantenimiento cada 3 meses hasta progresión importante de la enfermedad, fallecimiento, evento adverso de gravedad o fin del consentimiento. Los pacientes de este estudio que mostraron una buena respuesta fueron seleccionados para realizar un tratamiento de re-inducción o como población de seguimiento para estudios sobre la eficacia de ipilimumab a largo plazo. El siguiente gráfico está obtenido a partir de los datos del estudio⁸:



En otro estudio realizado entre 2008 y 2011, esta vez de fase III, y de tipo doble ciego, en pacientes que se encontraban en estadio III y que habían experimentado una resección de los nódulos linfáticos pero que no habían sido tratados previamente con ninguna terapia sistémica¹³, se hizo un seguimiento en la aplicación de una dosis de 10 mg/kg de ipilimumab y placebo, escogiendo 475 y 476 pacientes para cada grupo, respectivamente. El seguimiento se realizó, primero cada tres semanas aplicándose cuatro dosis, y posteriormente durante tres años cada tres meses.

A la hora de observar la incidencia de efectos adversos en los pacientes tratados con ipilimumab se confirmó que los más comunes eran de tipo gastrointestinal, los cuales aparecían en el 16% de los casos, seguidos de hepáticos (11%) y endocrinos (8%). Debido a ellos, cinco pacientes murieron durante el tiempo de estudio (tres de ellos por colitis, uno por miocarditis y el último por fallo multiorgánico). A destacar también el incumplimiento del tratamiento por la aparición de efectos adversos, llegando a abandonarlo en el 52% de los casos de pacientes que empezaron su tratamiento con el fármaco¹³.

Como añadido al aspecto de seguridad y reacciones adversas, no se han observado casos de sobredosis. Las reacciones adversas han aparecido en todo el rango de dosis, la cual ha llegado a 20 mg/kg en los ensayos clínicos.

En cuanto a las interacciones, se han notificado en ocasiones algunas como aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal en la administración conjunta con anticoagulantes orales, así como reducción de la eficacia con tratamientos previos con inmunosupresores, como corticoides (aunque estos pueden ser necesarios, como ya hemos mencionado, en el tratamiento de las reacciones adversas producidas una vez instaurado el tratamiento con ipilimumab). Además podría producirse una potenciación de la hepatotoxicidad al utilizarse asociado con vemurafenib¹⁴.

Estas interacciones, no obstante, no se producen como consecuencia del metabolismo de ipilimumab por el citocromo P450 u otras enzimas metabolizadoras. En este sentido, al estudiar posibles interacciones a este nivel, se ha visto que al administrarse ipilimumab en monoterapia o en combinación con dacarbazina o paclitaxel-carboplatino, no existen interacciones a nivel farmacocinético^{15,16}.

Respecto a las advertencias especiales 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, ya que pudiera producirse rechazo al injerto o bien un aumento en la gravedad de la enfermedad subyacente, pudiendo llegar a ser mortal el tratamiento con ipilimumab en pacientes con enfermedad autoinmune activa grave. Es por ello que en estos casos, y con mayor incapié, debe realizarse un balance beneficio-riesgo en cada paciente particularmente.

Dado que existían relativamente pocos datos sobre el costo que suponen los efectos adversos y problemas que puede causar ipilimumab, se decidió realizar un estudio a partir

de los pacientes con melanoma metastásico tratados en The Royal Marsden Hospital, del Reino Unido¹⁷. A partir de datos demográficos, investigaciones y tasas de supervivencia se identificó a los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune de grado 3 o superior y, a partir de ellos y siguiendo las tasas o tarifas sanitarias de este país, calcularon el coste de intentar manejar e identificar dichas reacciones adversas. Así, para un total de 29 pacientes que las sufrieron en grados 3 y 4, el coste total fue de 140.680 libras, con un coste medio de 2.860 libras por paciente, o lo que es lo mismo, 194.527,2 y casi 4.000 euros, respectivamente. Cabe destacar que según este estudio, el mayor número de reacciones adversas que se registraron estaba en relación con colitis, siendo mortal para dos pacientes. La conclusión obtenida de este estudio es que el coste que suponen los efectos adversos causados por ipilimumab es muy inferior al coste del tratamiento en sí, y teniendo en cuenta los datos de supervivencia, su uso debería estar justificado por encima del riesgo¹⁷.

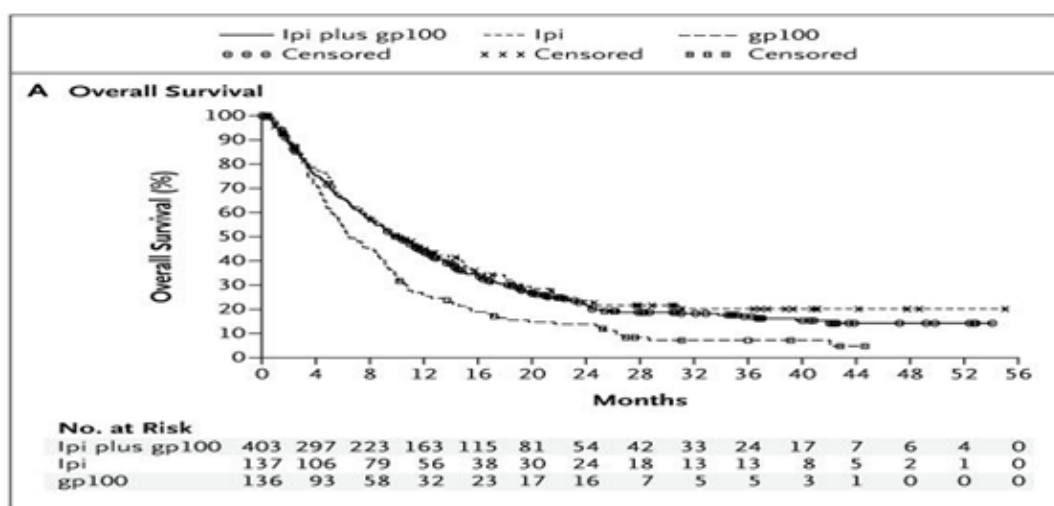
Eficacia

La eficacia de ipilimumab viene probada por una serie de estudios, muchos de ellos bastante recientes realizados en los últimos 5 años. Así, respecto a la eficacia clínica en pacientes con melanoma avanzado existe un estudio de fase III de tipo pivotal que ha conducido a su aprobación como segunda línea, además de una serie de estudios en fase I o II, y un estudio en fase III realizado en pacientes no tratados previamente¹⁸.

En el ensayo de fase III¹² pivotal, aleatorizado, de tipo doble ciego, con una población de 676 pacientes, ipilimumab demostró una mejora significativa de la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado y que no habían respondido o no toleraban tratamientos con otros antitumorales como dacarbazina o carboplatino, previos o no a cirugía. Como comparador se utilizó la vacuna peptídica *gp100* que presenta efectos beneficiosos frente a melanoma en pacientes con el haplotipo HLA-A2*0201 (serotipo de leucocitos humanos, requisito para la administración de la vacuna). Se dividieron tres grupos en proporción 3:1:1, uno con ipilimumab, otro con la vacuna *gp100*, y un tercero con ambos tratamientos, éste último con el triple de pacientes que el resto, y siguiendo todos la pauta posológica comentada previamente para ipilimumab por los estudios multidosis (cuatro dosis, una cada tres semanas, de 3mg/kg). Los resultados demostraron que la mayor tasa de supervivencia la obtenía el grupo al que se administraba ipilimumab como monoterapia (10,12 meses de media), seguido del grupo con la combinación de ambos tratamientos (9,95 meses), y por último el grupo comparador que solo recibió la

vacuna (6,44 meses), valorándose también la supervivencia libre de progresión, mejor tasa de respuesta objetiva, que tuvo lugar en el grupo de monoterapia de ipilimumab con un 11%, así como el tiempo de duración de la respuesta frente a cada tratamiento.

La tasa de supervivencia de más de 2 años para el tratamiento con ipilimumab fue de un 25%, mayor que los otros grupos. Además, de los pacientes que presentaban respuesta objetiva, parcial o completa, a los 24 meses mantenía la respuesta el 17% del grupo de tratamiento combinado, mientras que del grupo tratado con ipilimumab en monoterapia la mantenía el 60%, y nadie del grupo tratado únicamente con la vacuna. En la siguiente gráfica, obtenida de este estudio, podemos ver la comparativa de la supervivencia en distintos puntos del seguimiento.



Gráfica 1: Tasa de supervivencia global en función del tratamiento recibido para los pacientes del estudio.

Se pudo también evaluar la mejora o no en cuanto a calidad de vida, si bien los datos a interpretar son escasos y poco representativos, pues el porcentaje de respuesta del cuestionario de calidad de vida (EORTC QLQ-C30) va desde un 95% al comienzo, hasta menos de un 15% en la semana 24.

Al evaluar el posible tratamiento de reinducción con ipilimumab en pacientes en los que tras haber finalizado el tratamiento se encontraban estables, bien habiendo respondido total o parcialmente, pero que a los tres meses progresaban en la enfermedad, se concluyó en no recomendarlo, pues el número de pacientes sometidos a dicho tratamiento no era lo suficientemente representativo¹⁸.

Este estudio fue el que conllevó la aprobación de ipilimumab como tratamiento de segunda línea para el melanoma avanzado irreseccable o metastásico¹⁹.

En otro importante estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego, se formaron dos grupos que fueron tratados por un lado con ipilimumab y dacarbazina, y por otro lado solo con dacarbazina (y placebo)¹⁵. Este estudio es interesante por varios motivos, ya que las poblaciones de ambos grupos elegidas resultaron ser muy homogéneas, tanto en características como en número (250 y 252 pacientes), y además fueron elegidos aquellos que no habían recibido tratamiento previo, de modo que es una comparativa de uno de los tratamientos de referencia, la dacarbazina, con este mismo tratamiento añadido a ipilimumab, es decir, ipilimumab como primera línea en combinación con dacarbazina. Cabe destacar que en este estudio utilizaron una dosis de ipilimumab mayor que la recomendada, de 10 mg/kg de peso. A partir de la semana 24, los pacientes con enfermedad estable o respuesta objetiva, y buena tolerancia, pudieron recibir tratamiento de mantenimiento.

Como resultado, el grupo experimental tuvo una mediana de supervivencia global de 11,2 meses, mientras que el control de 9,1. Los porcentajes de supervivencia fueron:

	Grupo dacarbazina + ipilimumab	Grupo dacarbazina + placebo
Supervivencia al año	47,3 %	36,6%
Supervivencia a los 2 años	28,5%	17,9%
Supervivencia a los 3 años	20,9%	12,2%

Tabla 2: Resultados de supervivencia en función del tratamiento hasta los 3 años.

Como podemos observar, la supervivencia del grupo de terapia combinada fue superior en todas las etapas, aunque las tasas de respuesta y control de enfermedad fueron bastante similares, algo mejores para el grupo experimental, pero no demasiado.

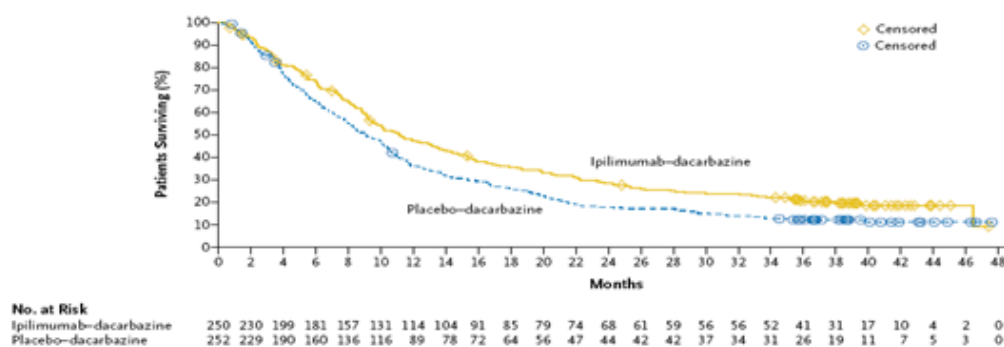
Es apropiado comentar que, según los protocolos de tratamiento utilizados en clínica, la dacarbazina se suele emplear en combinación con otros fármacos, mostrando los mejores resultados con cisplatino, por tanto quizás habría sido más acertado compararlo con este tratamiento. Sin embargo, también es importante tener en cuenta que la

combinación de estos dos citostáticos da lugar a tratamientos bastante duros para los pacientes ya que la dacarbazina provoca con gran frecuencia disminuciones en las células sanguíneas y el cisplatino es altamente nefrotóxico.

Los pacientes tratados en este estudio fueron seguidos durante más tiempo, de modo que se publicó posteriormente una revisión en la que la tasa de supervivencia del primer grupo a los 5 años resultó ser de un 18,2%, mientras que en el segundo grupo fue bastante menor, un 8,8%, por lo que volvieron a confirmar la eficacia en el incremento de la supervivencia por parte de ipilimumab²⁰.

Si bien pueden parecer pocos pacientes los que consiguen una buena respuesta al tratamiento, hay que tener en cuenta que estamos hablando de una enfermedad con una esperanza de vida de unos pocos meses sin tratamiento, y menor al año de media con los tratamientos clásicos, por tanto estas mejoras suponen un avance importante en la terapéutica del melanoma avanzado.

La gráfica de supervivencia es similar a la del anterior estudio. En ella podemos ver que ambas ramas tienen una caída pronunciada hasta más o menos el año de tratamiento, desde donde se mantiene más estable ya que los pacientes que sobreviven hasta entonces son los que toleran y responden de manera apropiada al tratamiento.



Gráfica 2: Tasa de supervivencia global en función del tratamiento recibido para los pacientes del estudio.

La utilización de una dosis superior a la recomendada y utilizada en la clínica real ha provocado controversias en cuanto a la validez de este estudio para trasladar sus resultados a una aplicación clínica como primera línea. Sin embargo, analizando estudios multidosis como el mencionado anteriormente¹⁰ o el estudio en que se enfrenta ipilimumab a 3 mg/kg frente a la vacuna peptídica¹² se han podido observar respuestas clínicas, en general,

significativas, no demasiado alejadas de la utilización de dosis mayores en cuanto a tasas de respuesta y supervivencia global a medio plazo.

Este estudio no es el único en que se compara la eficacia de ipilimumab frente a dacarbazina. Por ejemplo, en otro ensayo multicéntrico²¹, esta vez de fase II y con menor número de pacientes, un grupo con ipilimumab en monoterapia y otro en combinación con dacarbazina, utilizando la posología de 3 mg/kg para ipilimumab, nos presenta unos resultados similares, con cifras de supervivencia global media de 14,3 meses para el grupo en combinación y 11,4 meses para el grupo control de ipilimumab en monoterapia, y unos porcentajes de supervivencia a medio y largo plazo muy similares a los del anterior estudio. En este ensayo clínico, la tasa de respuesta fue el triple en el grupo de combinación, por lo que viendo los resultados de estos estudios, la combinación de estos fármacos resulta muy interesante²¹.

Estos estudios, junto a otros dos retrospectivos de menor valor, han sido clave para la aprobación de ipilimumab como primera línea de tratamiento en melanoma avanzado¹⁸.

Podemos citar otros ensayos en los que se ha enfrentado o combinado a ipilimumab con otros fármacos como vemurafenib o sargramostin, pero resulta más interesante estudiar la comparación con dacarbazina ya que, como ya mencionamos, es el fármaco de elección a día de hoy en el tratamiento del melanoma.

En los estudios que se realizan sobre la eficacia de ipilimumab existe un apartado importante acerca de los efectos adversos ya que aparecen con una alta frecuencia en gran parte de los pacientes. La importancia pero a la vez manejabilidad de muchos de ellos ha llevado a la creación de protocolos y guías de actuación por parte de diferentes asociaciones de oncología, como por ejemplo por parte de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en las que vienen recogidos los patrones que se deben seguir en caso de aparición de estos problemas. Es muy importante este apartado debido a que, como ya se comentó anteriormente, en muchas ocasiones es necesario interrumpir el tratamiento para corregir dichas reacciones adversas, lo que supone, lógicamente, una reducción o pérdida de la eficacia del tratamiento.

De hecho, en los estudios comentados previamente, se suele indicar que los pacientes que tienen mejores tasas de supervivencia son aquellos que han recibido 3 y, sobre todo, las 4 dosis que conforman el tratamiento de inducción de ipilimumab. En el estudio anterior en

comparación con dacarbazina, sólo recibieron el tratamiento entero algo más del 50% de los pacientes.

El protocolo que se recomienda seguir en caso de ser necesaria una omisión de una dosis depende de la evolución del paciente. Si, tras la omisión de una dosis, el efecto adverso disminuye su intensidad o desaparece, se considera que el paciente puede recibir la siguiente dosis de su plan de tratamiento. Sin embargo, si cuando llegue la fecha de la siguiente dosis el estado del paciente no ha mejorado, se debe omitir igualmente esta administración del fármaco hasta la resolución de esta situación y retomar posteriormente las dosis planificadas.

Esto puede llevar a la suspensión definitiva del tratamiento tras la omisión si no se llega a resolver el problema. Además, en general se suele necesitar un tratamiento específico frente a estas reacciones, sobre todo las de tipo inmunitario, con fármacos como corticoides. Brevemente, las causas que normalmente llevan a la omisión de una dosis son:

- * Problemas gastrointestinales (diarrea, colitis) moderados que persisten un cierto tiempo o que recurren tras su desaparición.
- * Reacciones inmunitarias cutáneas de tipo pruriginosas con una cierta intensidad.
- * Reacciones adversas en glándulas endocrinas (hipófisis, tiroides) incontroladas con terapia hormonal o inmunosupresora.
- * Elevaciones moderadas de bilirrubina y transaminasas.
- * Efectos neurológicos como neuropatías o debilidad muscular duradera.

Las reacciones adversas que son más graves en muchas ocasiones llevan a la suspensión directa del tratamiento y a establecer de inmediato un tratamiento que contrarreste los problemas causados. Las más comunes son:

- * Trastornos gastrointestinales de mayor gravedad que los anteriores, incluyendo episodios hemorrágicos (perforaciones, sangrado en heces) o diarreas incontrolables.
- * Reacciones inmunitarias cutáneas graves.
- * Pérdida de función de glándulas endocrinas, sobre todo la hipófisis.
- * Alteraciones hepáticas importantes con hepatotoxicidad.
- * Neuropatías graves.
- * Afectación de otros órganos con importante deterioro en el estado del paciente.

Aunque los datos de seguridad de ipilimumab puedan parecer en cierto modo alarmantes, no podemos olvidar que estamos hablando de un tratamiento alternativo a fármacos citostáticos que presentan igualmente altas tasas de reacciones adversas y en muchas ocasiones de mayor gravedad y dificultad de control que las que hemos visto para este anticuerpo.

Puntos clave

1. Ipilimumab se ha establecido como tratamiento de segunda línea en el melanoma avanzado (metastásico o irresecable) en adultos que han recibido tratamiento anteriormente. No obstante, se pretende incluirlo como tratamiento de primera línea en el Sistema Nacional de Salud.

2. Según el estudio en fase III que ha conducido a la aprobación del fármaco como tratamiento de segunda línea en el melanoma avanzado, ipilimumab, con una dosis de 3 mg/kg, administrado en cuatro ciclos, cada tres semanas, en monoterapia, aumenta la media de supervivencia en casi 4 meses y la tasa de supervivencia a dos años hasta en un 25%, con mejora de la calidad de vida, en comparación con la vacuna gp100 en monoterapia o en combinación con ésta.

Además, con una dosis de 10 mg/kg empleada en otros estudios, el fármaco, administrado en combinación con dacarbazina, aumenta casi en un 10% la esperanza de vida con respecto a dacarbazina en monoterapia.

3. La tasa de respuesta a ipilimumab varía en función del estudio, pero, en general, las peores obtenidas han rondado el 10%, mientras que las mejores se sitúan en un 25% de los pacientes. A pesar de ser tasas relativamente bajas, hay que tener en cuenta las de los otros fármacos. Por ejemplo, la dacarbazina, fármaco de referencia, en los estudios suele presentar tasas de respuesta alrededor del 10%.

4. Los efectos adversos derivados del tratamiento con ipilimumab suelen presentarse de forma rápida al inicio del tratamiento, presentándose alguno de ellos en el 80% de los pacientes. Suele tratarse de reacciones inmunológicas, requiriéndose generalmente el uso de corticosteroides para controlarlas. Las reacciones de tipo gastrointestinales, hepáticas, endocrinas o dermatológicas son las más frecuentes, y se consideran manejables. Es importante tener en cuenta al interpretar este dato que en gran parte de los estudios se han utilizado dosis superiores a la finalmente recomendada en clínica, 3 mg/kg, puesto que un

aumento de ésta hasta 10 mg/kg, aunque presenta una mejor tasa de respuesta, implica una mayor incidencia de efectos adversos.

5. En cuanto a la suspensión del tratamiento por problemas de seguridad, se ha realizado entre el 10 y el 50% de los casos, según el estudio.

Conclusiones

El tratamiento con ipilimumab en monoterapia, con una dosis de 3 mg/kg, supone un aumento en la supervivencia y calidad de vida del paciente con melanoma avanzado que ya ha recibido tratamiento previo con otros fármacos de primera línea. Cabría y parecería razonable esperar que se estableciese como primera opción a la hora de tratar el melanoma, avanzado o no, pues en los estudios comentados mejora los resultados de otros fármacos utilizados en la terapéutica.

Ipilimumab por tanto supone una alternativa al tratamiento convencional quimioterápico, presentando un mecanismo de acción inmunológico que aborda con mayor eficacia y seguridad la enfermedad. En este sentido, se abre un campo de estudio que permite continuar investigando sobre el tratamiento del melanoma avanzado.

Otra posible cuestión que se podría plantear sería la posibilidad de realizar una terapia combinada con otros fármacos que permitiese una mayor tasa de respuesta o una mayor rapidez de ésta dados los buenos resultados obtenidos en combinación con dacarbazina.

No obstante, a la hora de implantar el tratamiento con ipilimumab, ha de realizarse un balance coste-beneficio, puesto que el tratamiento con el anticuerpo monoclonal supone un costo altamente superior a otras alternativas, y la esperanza de vida que se consigue puede, en algunos casos, no suponer tanta ventaja como cabría esperar. Así, en caso de decidir establecer el tratamiento con ipilimumab, quizá se debiese comenzar éste en estadíos previos, cuando la enfermedad permita verdaderamente aumentar en un tiempo razonable la esperanza de vida del paciente.

Por otro lado, ipilimumab no sólo ha abierto una nueva perspectiva en el tratamiento del melanoma, sino también en otros tipos de tumores, ya que en los últimos años los principales avances que se están consiguiendo son en inmunoterapia. Recientemente se han publicado ensayos del empleo de este tipo de fármacos, incluido ipilimumab, en otros tumores, por ejemplo de tipo renal²² y pulmonar no-microcítico¹⁶.

Además, en el propio melanoma se está avanzando mucho gracias a la inmunoterapia. A partir de este fármaco se están ensayando combinaciones, comparándolas con otros tipos de inmunomoduladores, y obteniéndose resultados prometedores, por ejemplo mediante la combinación de ipilimumab con un anticuerpo humano anti-PD-1 que bloquea el receptor de muerte celular programa de los linfocitos T²³. Esta acción resulta sinérgica con ipilimumab, por lo que su eficacia, combinados, resulta bastante más alta que en monoterapia.

En cualquier caso, este tipo de fármacos está en pleno desarrollo, y en los próximos años cabe esperar una gran aportación al panorama terapéutico del cáncer en general. Los problemas que se presentan son la alta tasa de reacciones adversas, si bien se consideran en general manejables al ser de carácter inmune, y el alto precio de estos medicamentos.

Bibliografía.

- [1] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013.
- [2] Prashanth M. Thalanayar, Sanjiv S. Agarwala, Ahmad A. Tarhini. “Melanoma adjuvant therapy”.
- [3] Melanoma. Marínez Jáñez N.
- [4] Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach. Octava edición. Joseph T. Dipiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey.
- [5] “New Directions in the Treatment of Metastatic Melanoma” Steven O’Day, MD, director melanoma program from The Angeles Clinic and Research Institute.
- [6] Instituto Nacional del Cáncer (*National Cancer Institute, NCI*) de EEUU.
- [7] Buzaid AC, Agarwala SS, Hauschild A, Atkins M. “Algorithm for the management of metastatic cutaneous melanoma”.
- [8] O’Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni et al. “Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study”.
- [9]. Lebbé C, Weber JS, Maio M et al. “Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies”.

[10] Dr Jedd D Wolchok, MD, Bart Neyns, MD, et al “Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study”.

[11] Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. “Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials”.

[12] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. “Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma”

[13] AMM Eggermont, V Chiarion-Sileni et al. The Lancet Oncology. “Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial”.

[14] A Ribas, FS Hodi et al. “Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab”.

[15] Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. “Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma”.

[16] Thomas J. Lynch. Igor Bondarenko et al. “Ipilimumab in Combination with Paclitaxel and Carboplatin as First-Line Treatment in Stage IIIB/IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From a Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase II Study”.

[17] Yousaf, Nadia; Davidson, Michael et al. “The cost of ipilimumab toxicity: a single-centre analysis.”

[18] Informe de posicionamiento terapéutico de ipilimumab (Yervoy). PT/V!/22022013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y AEMPS

[19]. McDermott D, Haeanen J, Chen TT, Lorigan O, O'Day S; MDX010-20 investigators. “Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX10-20)”

[20]. Maio M, Grob JJ, et al. “Five-Year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial”

[21] Hersh EM. O'Day SJ. et al. “A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma.”

[22] James C. Yang, Marybeth Hughes et al. “Ipilimumab (Anti-CTLA4 Antibody) Causes Regression of Metastatic Renal Cell Cancer Associated With Enteritis and Hypophysitis”

[23] Postow MA, Chesney J et al. “Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma”.