



## Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada .....	3
2. Descripción de la enfermedad .....	4
3. Tratamiento de referencia de la patología .....	5
4. Evaluación de la eficacia y seguridad .....	6
5. Puntos clave .....	19
6. Referencias .....	20
7. Anexos .....	22

Los informes "síntesis de evidencia: medicamentos" proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre medicamentos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéuticos de estos fármacos

## 1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En Diciembre de 2013, ipilimumab (Yervoy®) recibió la opinión positiva de la EMA<sup>1</sup> para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

**Tabla 1. Características del medicamento evaluado.**

<b>Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.</b>	Ipilimumab. Yervoy®. L01XC11.
<b>Mecanismo de acción</b>	El antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador negativo de la activación de los linfocitos T. Ipilimumab es un potenciador de los linfocitos T que bloquea específicamente la señal inhibitoria del CTLA-4, conduciendo a la activación y proliferación de los linfocitos T y a la infiltración de los tumores por linfocitos, lo que lleva a la muerte de las células tumorales. El mecanismo de acción de ipilimumab es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T.
<b>Indicación aprobada</b> (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento del melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos. European Medicines Agency (EMA), 5/12/13 <sup>1</sup> .
<b>Posología recomendada</b>	3 mg/kg cada 3 semanas, total de 4 dosis.
<b>Vía de administración</b>	Vía intravenosa.
<b>Presentación</b>	5 mg/ml concentrado para solución para perfusión.
<b>Titular de la autorización de comercialización</b>	Bristol Myers Squibb Pharma Eeig.

## 2. Descripción de la enfermedad

El melanoma es un tumor maligno procedente de los melanocitos. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95 %) y menos frecuentemente (5 %) en mucosas (oral, tubo digestivo, genital), retina y meninges. El melanoma representa el 4 % de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable del 80 % de las muertes por este tipo de tumores<sup>2</sup>.

La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España es del orden de 5,2 por cada 100.000 habitantes/año. Es más común en las mujeres (57,2 %), con una edad media en el momento del diagnóstico de 55 años en las mujeres y 57 años en los hombres<sup>2</sup>. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afecta a todas las edades<sup>3</sup>.

Cerca de un 40 % de los pacientes con melanoma desarrollan un estadio avanzado de la enfermedad (III ó IV). La mediana de supervivencia en los pacientes con melanoma avanzado que han recibido tratamiento de primera línea es de aproximadamente 7 meses<sup>4</sup>.

### 3. Tratamiento de referencia de la patología

El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La resección total de metástasis aisladas y restringidas a un único lugar anatómico puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia citada. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica consiste en la administración de inmunoterapia (interleukina-2 - IL-2- e interferón alfa) o quimioterapia (dacarbazina, temozolomida, fotemustina, platinos y taxanos o la combinación de estos). Posteriormente se han autorizado ipilimumab, vemurafenib y dabrafenib.

Se realizó una búsqueda (13 de febrero de 2014) de guías de práctica clínica de los últimos cinco años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *The New Zealand Guidelines Group* y en las páginas webs de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, británica y española). Se utilizaron términos libres. A continuación se detalla el tratamiento sistémico de elección para el melanoma avanzado o metastático en cada una de las guías localizadas:

- **NCCN v3. 2014<sup>5</sup>**: son regímenes de elección ipilimumab, vemurafenib y dabrafenib (categoría 1).
- **Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2012<sup>6</sup>**: opciones de primera y segunda línea incluyen ipilimumab para todos los pacientes y vemurafenib para pacientes con mutación BRAF (IIB). Si no están disponibles los nuevos fármacos puede emplearse dacarbazina o temozolomida (IIC).
- **Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma 2011<sup>7</sup>**: la dacarbazina es considerada como el tratamiento de elección.
- **Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010<sup>8</sup>**: el estándar de tratamiento es dacarbazina (fuera del ensayo clínico), aunque sus beneficios son limitados y no es eficaz si hay metástasis cerebrales (nivel IIa, grado C).
- **Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma. 2012<sup>9</sup>**: recomiendan como primera línea de tratamiento en pacientes con la mutación BRAF positiva: vemurafenib, ipilimumab y regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina o paclitaxel. Y en pacientes con la mutación BRAF negativa: ipilimumab y regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina o paclitaxel.

## 4. Evaluación de la eficacia y seguridad

### Metodología

Para identificar la evidencia disponible en los últimos cinco años sobre eficacia y seguridad de ipilimumab, se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* y *MEDLINE* (a través de *Pubmed*). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA [para la localización de los *European Public Assessment Reports (EPAR)* en el caso de que ya estuviera publicado] y *Food and Drug Administration (FDA)* (en su defecto); y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.

De forma general, los diseños de los estudios a seleccionar fueron los que se indican, en este orden: informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotales.

La selección de los artículos, lectura crítica, extracción y análisis de los resultados fue realizada por dos evaluadores.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>10</sup>.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, el comparador/es óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar.

**Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)**  
(*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

<b>Población</b>	Pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastático) previamente no tratados.
<b>Intervención</b>	Ipilimumab
<b>Comparador (es) más apropiado (s)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con la mutación BRAF positiva: vemurafenib o dabrafenib.</li> <li>• Pacientes con la mutación BRAF negativa: regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina, temozolamida o paclitaxel.</li> </ul>
<b>Resultados de eficacia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia global,</li> <li>• Supervivencia libre de progresión</li> <li>• Tasa de respuesta</li> <li>• Tasa de control de la enfermedad</li> <li>• Tiempo hasta la respuesta</li> <li>• Duración de la respuesta.</li> </ul>

<b>Resultados de seguridad</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos adversos</li><li>• Eventos adversos graves</li></ul>
<b>Diseño</b>	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotaes.

#### Comentarios:

- **Comparadores:**

En base a la información disponible en las distintas guías localizadas, podrían considerarse los siguientes comparadores:

- Pacientes con la mutación BRAF positiva: vemurafenib o dabrafenib.
- Pacientes con la mutación BRAF negativa: regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina, temozolamida o paclitaxel (estos dos últimos carecen aún de la indicación).

#### Resultados de eficacia y seguridad

En la búsqueda de 13 de febrero de 2014 se identificaron los siguientes informes de evaluación de tecnologías sanitarias:

- NICE estaba elaborando una guía “*Ipilimumab for previously untreated unresectable stage III or IV malignant melanoma*” cuya publicación se preveía para junio de 2014.
- *Horizon Scanning in Oncology Ipilimumab (Yervoy®) for the first-line therapy of advanced/metastatic cutaneous melanoma*. Junio 2012<sup>11</sup>.

Conclusión del informe: a pesar de la ganancia en supervivencia global (SG) de 2,1 meses en el grupo de tratamiento de ipilimumab asociado a dacarbazina, el aumento de la toxicidad y el elevado coste de l tratamiento pueden no justificar el tratamiento de los pacientes con ipilimumab. Emplear criterios de selección para los pacientes a tratar puede aumentar el beneficio potencial del fármaco.

- *Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Ipilimumab (Yervoy®) for advanced melanoma*. Abril 2012<sup>12</sup>.

Estos dos últimos documentos no se incluyen en el presente informe por no estar actualizados, ya que su publicación es anterior al EPAR actualizado y a la autorización de vemurafenib y dabrafenib.

En marzo de 2014 se publicaron las recomendaciones para eliminar del NICE que establecían que:

- Ipilimumab, para el tratamiento de melanoma avanzado (no resecable o metastásico) en adultos previamente no tratados, se recomienda sólo en el contexto de la investigación como parte de un estudio clínico.
- Las personas que reciben actualmente tratamiento con ipilimumab iniciado en el Sistema Nacional de Salud (SNS) y, en las que el NICE no recomienda su uso, deben continuar con el tratamiento hasta que ellos y sus médicos consideren oportuno finalizarlo.

En julio 2014 el NICE publicó la guía definitiva “*Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma*” en la que se establece la siguiente recomendación<sup>13</sup>:

- Ipilimumab, para el tratamiento de melanoma avanzado (no resecable o metastásico) en adultos previamente no tratados, se recomienda como una opción de tratamiento sólo si el laboratorio fabricante proporciona ipilimumab con el descuento pactado en el esquema de acceso del paciente.

Dado que ninguno de los informes mencionados cumple los criterios de inclusión, para analizar los resultados de eficacia y seguridad se incluyeron: el ensayo clínico aleatorizado (ECA) pivotal (Robert *et al.*, 2011)<sup>14</sup> y un ensayo en Fase II (Hersh *et al.*, 2011)<sup>15</sup>. Por otra parte, se incluye información adicional extraída del EPAR<sup>1</sup>.

### ECA pivotal (Robert *et al.*, 2011)<sup>14</sup>

**Tabla 3. Características del ECA pivotal.**

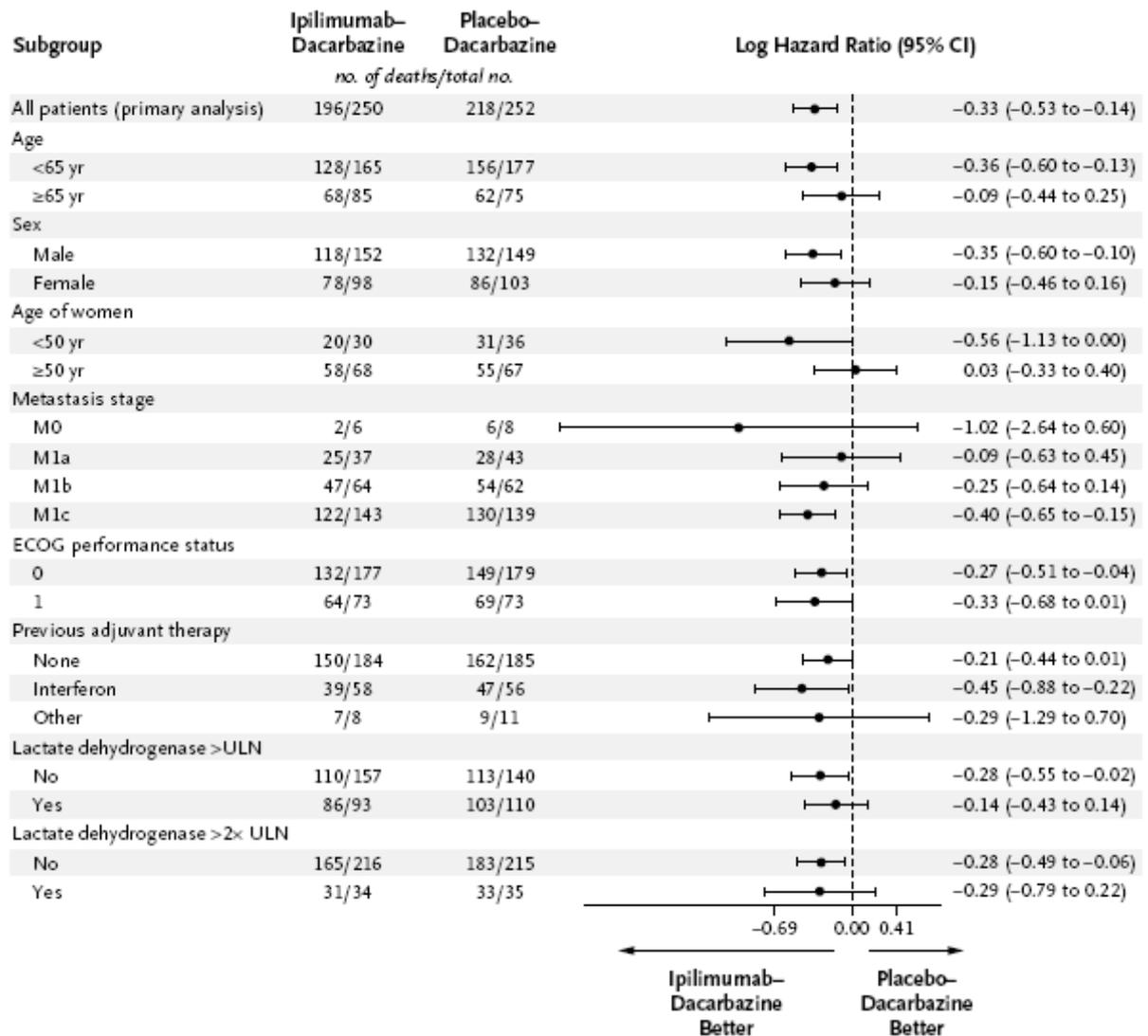
<b>Estudio</b>	Ipilimumab asociado a dacarbazina para melanoma metastásico no tratado.
<b>Diseño</b>	Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes se estratificaron según estadio metastásico, lugar de realización del estudio y ECOG PS.
<b>Duración</b>	Reclutamiento de pacientes: agosto 2006 a enero 2008, mediana de seguimiento 54 meses.
<b>Hipótesis</b>	Superioridad. La supervivencia global será superior para pacientes que reciban ipilimumab 10 mg/Kg asociado a dacarbazina vs. dacarbazina.
<b>Grupo tratamiento (n = 250)</b>	Fase inducción: ipilimumab 10 mg/Kg asociado a dacarbazina 850 mg/m <sup>2</sup> las semanas 1, 4, 7 y 10, seguido de dacarbazina en monoterapia cada 3 semanas hasta la semana 22. Fase mantenimiento: desde la semana 24 los pacientes con enfermedad estable o respuesta objetiva que no tuvieron en fase de inducción evento adverso limitante de dosis, ipilimumab cada 12 semanas, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad o finalización del estudio.
<b>Grupo control (n = 252)</b>	Fase inducción: dacarbazina 850 mg/m <sup>2</sup> asociada a placebo las semanas 1, 4, 7 y 10, seguido de dacarbazina en monoterapia cada 3 semanas hasta la semana 22. Fase mantenimiento: desde la semana 24 los pacientes con enfermedad estable o respuesta objetiva que no tuvieron en fase de inducción evento adverso limitante de dosis, placebo cada 12 semanas, hasta progresión de la enfermedad, toxicidad o finalización del estudio.

<b>Variables evaluadas</b>	Supervivencia Global (SG) (variable principal)* Supervivencia Libre de Progresión (SLP) Mejor tasa de respuesta global Tasa de control de la enfermedad Tiempo hasta la respuesta Duración de la respuesta * En una ensayo aprobada por la FDA en octubre de 2008 la variable principal asignada, SLP, pasó a la SG, sin necesidad de modificar el tamaño muestral.
<b>Descripción del análisis</b>	El número de eventos para el análisis principal era 416 muertes para, con el 90 % de potencia, detectar el 37 % de aumento en SG, 11 meses para el grupo ipilimumab asociado a dacarbazina, HR de 0,727, con una "n" total de 500 pacientes, 250 pacientes en cada grupo, y mediana de SG del grupo dacarbazina de 8 meses. Para el análisis de SG se hizo un test de log-rank, valor alfa de 0,05, estratificado según estadio metastático (M0, M1a, M1b, M1c), ECOG PS (0 o 1). Análisis por intención de tratar (ITT).
<b>Criterios de Inclusión</b>	≥ 18 años, melanoma en estadio III no tratado (irreseccable) o estadio IV (se permitió terapia adyuvante) con lesiones medibles, ECOG ≤ 1 y esperanza de vida ≥ 16 semanas.
<b>Criterios de Exclusión</b>	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.
<b>Características basales (grupo ipilimumab-dacarbazina vs. dacarbazina)</b>	Edad media: 57,5 vs. 56,4 Sexo (%): hombres 60,8 vs. 59,1 ECOG PS (%): "0" 70,8 vs. 71,0; "1" 29,2 vs. 29 Estadio metastático (%) M0: 2,4 vs. 3,2, M1a: 14,8 vs. 17,1, M1b: 25,6 vs. 24,6, M1c: 57,2 vs. 55,2 LDH (%) ≤ límite superior normalidad: 62,8 vs. 55,6, > límite superior normalidad: 37,2 vs. 43,7 Uso terapia adyuvante (%): 26,4 vs. 26,6
<b>Tratamiento</b>	El 37 % de los pacientes del grupo combinación recibió las cuatro dosis de la terapia de inducción vs. 66 % de los pacientes del grupo dacarbazina. El 17,2 % de los pacientes del grupo ipilimumab-dacarbazina y el 21 % de los pacientes del grupo dacarbazina recibió al menos una dosis de fármaco en la fase de mantenimiento. La principal causa de discontinuación del tratamiento fue progresión de la enfermedad (46,2 % vs. 77,3 %, para ipilimumab-dacarbazina vs. dacarbazina). La discontinuación debida a eventos adversos relacionados con el tratamiento fue del 36 % para ipilimumab-dacarbazina vs. 4 % en grupo dacarbazina. El tratamiento tras progresión fue equilibrado entre los dos grupos. El 54,7 % en el grupo ipilimumab-dacarbazina y el 59,0 % en el grupo dacarbazina recibieron tratamiento posterior. En el grupo ipilimumab-dacarbazina el 37,7 % de los pacientes recibieron quimioterapia y el 2 %, inmunoterapia. En el grupo dacarbazina, el 34,7 % recibieron quimioterapia y el 2 %, inmunoterapia. Un paciente en el grupo dacarbazina recibió un inhibidor BRAF: vemurafenib.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA pivotal.

	<b>Ipilimumab+dacarbazina (n = 250)</b>	<b>Dacarbazina (n = 252)</b>	<b>HR (IC 95 %), p</b>
<b>SG (mediana), meses (IC 95%)</b>	11,2 (9,4 - 13,6)	9,1 (7,8 - 10,5)	0,72, <i>p</i> < 0,001 (0,59 - 0,87)
*Se observó mejora en la SG en los subgrupos evaluados, incluyendo aquellos definidos según edad, sexo, ECOG PS, LDH basal y subestadio de enfermedad metastásica. Ver siguiente figura (Figura 1).			
<b>SG al año, % (IC 95 %)</b>	47,3 (41,0 - 53,6)	36,6 (30,4 - 42,4)	
<b>SG a los 2 años, % (IC 95 %)</b>	28,5 (22,9 - 34,2)	17,9 (13,3 - 22,8)	
<b>SG a los 3 años, % (IC 95%)</b>	20,8 (15,7 - 26,1)	12,2 (8,2 - 16,5)	
<b>SLP (mediana), meses (IC 95 %)</b>	2,76 (2,63 - 3,29)	2,60 (2,56 - 2,66)	0,76, <i>p</i> = 0,006 (0,63 - 0,93)
<b>Mejor respuesta global, n (%)</b>	38 (15,2) (11,0 - 20,3)	26 (10,3) (6,9-14,8)	<i>p</i> = 0,09
<b>Control de la enfermedad, n (%)</b>	83 (33,2) (27,4 - 39,4)	76 (30,2) (24,6-36,2)	<i>p</i> = 0,41
<b>Duración de la respuesta, meses (IC 95 %)</b>	19,3 (12,1 - 26,1)	8,1 (5,19-19,8)	<i>p</i> = 0,03
<b>Tiempo hasta la respuesta (mediana), meses</b>	2,6	2,7	
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; LDH: lactato deshidrogenasa.			

Figura 1. Supervivencia global por subgrupos.



Fuente: Robert C, Thomas L, Bondarenko IN, O'Day S, Weber J, Garbe C *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *New Engl J Med.* 2011;364:2517-26.

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA pivotal.

Parámetro	Ipilimumab + Dacarbazina (n = 247)						Placebo + Dacarbazina (n = 251)					
	Todos los Grados		Grado 3		Grado 4		Todos los Grados		Grado 3		Grado 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Cualquier evento adverso</b>	244	98,8	99	40,1	40	16,2	236	94	45	17,9	24	9,6
<b>GI: Diarrea</b>	90	36,4	10	4	0		62	24,7	0		0	
<b>Dermatológicas</b>												
Prurito	73	29,6	5	2	0		22	8,8	0		0	
Rash	61	24,7	3	1,2	0		17	6,8	0		0	
<b>Hepáticas:</b>												
Incremento de ALT	82	33,2	40	16,2	14	5,7	14	5,6	2	0,8	0	
Incremento de AST	72	29,1	36	14,6	9	3,6	14	5,6	3	1,2	0	
<b>Otros:</b>												
Pirexia	91	36,8	0		0		23	9,2	0		0	
Resfriado	28	11,3	0		0		10	4	0		0	
Pérdida de peso	27	10,9	1	0,4	0		13	5,2	1	0,4	0	

RAM inmunes												
Cualquier RAM inmune	192	77,7	78	31,6	25	10,1	96	38,2	8	3,2	7	2,8
<b>Dermatológicas</b>												
Prurito	66	26,7	5	2	0		15	6	0		0	
Rash	55	22,3	3	1,2	0		12	4,8	0		0	
<b>GI:</b>												
Diarrea	81	32,8	20	4	0		40	15,9	0		0	
Colitis	11	4,5	4	1,6	1	0,4	0		0		0	
<b>Hepáticas:</b>												
Incremento de ALT	72	29,1	37	15	14	5,7	11	4,4	2	0,8	0	
Incremento de AST	66	26,7	34	13,8	9	3,6	8	3,2	1	0,4	0	
Hepatitis	4	1,6	3,	1,2	0		0		0		0	

Los eventos adversos grado 3 y 4 ocurrieron en el 56,3 % de los pacientes que recibieron ipilimumab más dacarbazina y en el 27,5 % de los que recibieron placebo más dacarbazina ( $p < 0,001$ ).

No se describió ninguna muerte relacionada con el tratamiento en el grupo de ipilimumab más dacarbazina. Se indicó una hemorragia gastrointestinal fatal en el grupo de tratamiento con dacarbazina.

El 36 % de los pacientes del grupo ipilimumab más dacarbazina que habían recibido al menos una dosis discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento vs. 4 % de pacientes del grupo tratamiento con dacarbazina.

Los eventos adversos más frecuentes fueron los de tipo inmunológico, 77,7 % en los pacientes tratados con ipilimumab más dacarbazina vs. 38,2% en el grupo de tratamiento con dacarbazina. El evento adverso relacionado con la inmunidad más común fue la elevación de las enzimas hepáticas, del 17,4 al 20,7 %, eventos adversos grado 3 o 4.

#### Calidad del ensayo:

En base a la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, el ECA pivotal presenta una calidad elevada. Ver Anexo I.

#### Fase II (Hersh et al., 2011)<sup>15</sup>

**Tabla 6. Características del estudio.**

<b>Estudio</b>	Ipilimumab asociado o no a dacarbazina en pacientes <i>naïve</i> para quimioterapia con melanoma avanzado
<b>Diseño</b>	Fase II, aleatorizado, multicéntrico, abierto
<b>Duración</b>	Reclutamiento de pacientes: septiembre 2002 a agosto 2004
<b>Hipótesis</b>	Evaluar la eficacia y seguridad de ipilimumab en combinación con dacarbazina.
<b>Grupo tratamiento (n = 37)</b>	Ipilimumab 3 mg/Kg cada cuatro semanas, un total de cuatro dosis. Los pacientes que progresaban podían cruzar y recibir terapia de combinación.
<b>Grupo control (n = 35)</b>	Ipilimumab 3 mg/Kg cada cuatro semanas, un total de cuatro dosis asociado a dacarbazina 250 mg/m <sup>2</sup> durante cinco días consecutivos cada tres semanas, máximo seis ciclos.

<b>VARIABLES EVALUADAS</b>	Tasa de respuesta objetiva y seguridad (variables principales) Duración de la respuesta, enfermedad estable, subpoblación de linfocitos y perfiles farmacocinéticos.
<b>DESCRIPCIÓN DEL ANÁLISIS</b>	Análisis per protocolo. El tamaño de muestra se basó en el objetivo primario de evaluar la seguridad y actividad de ipilimumab en monoterapia o en combinación. Un tamaño de muestra de 23 pacientes en cada grupo era necesario para proporcionar 80 % de potencia para detectar diferencias en los tratamientos en tasa de respuesta objetiva. El estudio no se diseñó para detectar diferencias en la supervivencia entre los grupos de tratamiento.
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	≥ 18 años, diagnóstico histológico de melanoma metastásico no resecable y enfermedad en progresión definida por RECIST con lesiones medibles y esperanza de vida ≥ 12 semanas. Tenían que haber discontinuado cualquier otra terapia para el melanoma ≥ 4 semanas.
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	Tratamiento previo para enfermedad metastásica con quimioterapia, inmunoterapia con vacunas o anticuerpos anti-CTLA-4. Enfermedad autoinmune, tratamiento con fármaco inmunosupresor.
<b>CARACTERÍSTICAS BASEALES (GRUPO IPILIMUMAB VS. GRUPO IPILIMUMAB MÁS DACARBAZINA)</b>	Edad mediana: 66 vs. 60 Sexo (%): hombres 56,8 vs. 74,3 Estadio metastásico (%): M1a: 21,6 vs. 17,1, M1b: 21,6 vs. 34,3, M1c: 56,8 vs. 45,7 LDH (%) dentro del límite superior normalidad: 73,0 vs. 77,1, > límite superior normalidad: 27,0 vs. 22,9 Uso medicación previa de tipo inmunoterapia (%): 51,4 vs. 40,0
<b>TRATAMIENTO</b>	El 29,7 % de los pacientes del grupo monoterapia recibió las cuatro dosis de la terapia con ipilimumab vs. 45,7 % de los pacientes del grupo combinación. La principal causa de discontinuación del tratamiento fue progresión de la enfermedad (25 pacientes vs. 15 pacientes para ipilimumab vs. ipilimumab dacarbazina). Trece pacientes del grupo monoterapia cruzaron de brazo y recibieron terapia de combinación.

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), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

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

Respecto a la seguridad, 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 relacionadas con el tratamiento).

## EPAR<sup>1</sup>

Se indica la extensión de la indicación a pacientes previamente no tratados con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico). Se propone posología de 3 mg/kg y tratamiento en monoterapia.

Los principales estudios son:

- CA184024. Fase III, previamente no tratados.
- MDX010-20. Fase III, previamente tratados.
- MDX010-08. Fase II, previamente no tratados.
- CA184004. Fase II, pacientes tratados y no tratados, ipilimumab, dosis de 3 ó 10 mg/kg.
- CA184022. Fase II, previamente tratados.
- CA184332 y CA184338. Estudios observacionales retrospectivos de pacientes que recibieron como primera línea ipilimumab 3mg/kg en monoterapia, cuatro dosis.

La evidencia de eficacia y seguridad de ipilimumab en pacientes no tratados se basa en el estudio CA184024.

Cuatro estudios (MDX010-20, MDX010-08, CA184022 y CA 184004) evaluaron la dosis recomendada de 3 mg/kg una vez cada tres semanas, cuatro dosis. Para valorar la misma recomendación posológica para la nueva indicación (pacientes previamente no tratados) los datos se analizaron según tratamiento previo (previamente tratados vs. no tratados, *naïve* para quimioterapia vs. tratados con quimioterapia).

### CA184024

Únicamente se ha extraído la información relevante que no constaba en la publicación del ECA.

#### *Otros subgrupos evaluados*

La SG para pacientes con control de la enfermedad (respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) fue 28,7 meses (IC 95 %: 23,8; ---) y 19,8 meses (IC 95 %: 14,6; 28,2), para los grupos de tratamiento ipilimumab asociado a dacarbazina y dacarbazina, respectivamente.

**Tabla 7. SG según número de dosis en fase de inducción (4 vs. < 4) para el grupo de tratamiento 10 mg/kg ipilimumab + Dacarbazina**

Grupo	Nºmuertes/Nº pacientes randomizados	Mediana (IC 95 %)
≥ 4 dosis	62/92	16,46 (13,57 - 22,14)
< 4 dosis	110/131	9,30 (8,48 - 13,44)

Para el grupo de tratamiento con dacarbazina, la mediana de SG para pacientes que recibieron 4 dosis de inducción fue 11,8 meses (IC 95 %: 10,5;13,9), comparado con 5,3

meses (IC 95 %: 3,9;6,3) para quienes recibieron < 4 dosis, y 5,4 (IC 95 %: 4,1;8,3) para los que recibieron 3 dosis.

#### *Análisis secundarios*

Se realizaron análisis de subgrupos para la SG de las categorías especificadas: estadio metastático, LDH basal, edad, edad femenina, ECOG PS, terapia adyuvante previa, raza y sexo.

El estadio metastático y el LDH basal representan los factores pronósticos asociados con resultados clínicos pobres en los últimos estadios del melanoma.

Los resultados de la mayoría de los subgrupos mostraron un patrón consistente, con *hazard ratio* (HR) favorables para el grupo de tratamiento ipilimumab asociado a dacarbazina.

Para mujeres mayores de 50 años (HR = 1,03) los datos que indicaban beneficio de ipilimumab en cuanto a SG eran limitados, por lo que la eficacia del fármaco en este subgrupo de pacientes no es certera.

En relación a SLP, los análisis preespecificados de los subgrupos mostraban un patrón consistente con HR que favorecían el tratamiento con ipilimumab a excepción de pacientes con estadio inicial M1a (HR = 1,04).

#### ANÁLISIS AGREGADOS Y METANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS DE SOPORTE

A fin de respaldar la posología propuesta de 3 mg/kg se realizaron análisis agregados y comparaciones de los resultados con la dosis de 3 mg/kg en pacientes previamente tratados vs. no tratados y con los resultados de 3 mg/kg vs. 10 mg/kg.

#### *Comparación según terapia previa*

Se han comparado los valores de SG tras tratamiento con ipilimumab para pacientes *naïve* vs. pacientes previamente tratados.

En cada uno de los estudios (MDX010-20, MDX010-08 y CA184004/022) más del 95 % de los pacientes aleatorizados fueron tratados con ipilimumab (solo o en combinación con gp100 o dacarbazina).

Las características basales de los pacientes eran generalmente similares entre pacientes previamente tratados y no tratados.

En cada estudio, los pacientes previamente tratados y no tratados recibieron un promedio de 4 dosis, a excepción del estudio MDX010-08 para los pacientes previamente tratados (mediana de 3 dosis para grupo monoterapia y 3,5 dosis para grupo ipilimumab asociado a dacarbazina).

Los valores medianos de SG para pacientes previamente tratados eran similares entre los estudios.

Los valores medianos de SG para pacientes previamente no tratados eran similares o numéricamente superiores a aquellos previamente tratados en el estudio MDX010-20.

*Análisis agregado de SG para ipilimumab 3 mg/kg monoterapia*

Los datos agregados de SG para ipilimumab monoterapia 3 mg/kg proporcionaron un valor de SG aproximado de 9 meses (datos no indicados).

La comparación de los pacientes agregados; previamente tratados vs. previamente no tratados se presenta en la tabla 7.

**Tabla 8. SG en pacientes no tratados y tratados previamente con ipilimumab 3 mg/kg en monoterapia.**

	Previamente no tratados (n = 35)	Previamente tratados (n = 254)
<b>SG mediana, meses (IC 95 %)</b>	13,5 (8,77 - 15,47)	9,72 (8,34 - 12,1)
<b>SG al año, % (IC 95 %)</b>	51,52 (34,38 - 68,57)	43,94 (37,78 - 50,18)
<b>SG a los 2 años, % (IC 95 %)</b>	24,24 (9,68 - 39,39)	24,72 (19,17 - 30,42)

*Comparación de dosis 3 mg/kg ipilimumab vs. 10 mg/kg ipilimumab asociado a dacarbazina*

Dos ensayos aleatorizados fase III de ipilimumab han demostrado el beneficio en la SG a largo plazo, lo que confirma que ipilimumab es eficaz en pacientes con melanoma avanzado previamente tratados o no. En ambos estudios, las tasas de SG a 2 años fueron similares a pesar de la diferente elegibilidad (*naïve* o pretratados) y los distintos regímenes (ipilimumab 3 mg/kg o 10 mg/kg + dacarbazina).

El análisis de la SG de ipilimumab 3 mg/kg monoterapia (agrupada) en pacientes con melanoma avanzado no tratados previamente demuestra que ipilimumab 3 mg/kg monoterapia tiene al menos una SG similar (mediana, tasa al año y 2 años) a ipilimumab en pacientes previamente tratados en dos ensayos fase III.

Por otra parte, 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 (mediana de SG = 9,07 meses; 1 año: 36 %, 2 años: 18%).

Tabla 9. Comparación de ipilimumab 3 mg/kg y 10 mg/kg + Dacarbazina

	3 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg + Dacarbazina
	Pacientes con melanoma estadio 3 (irreseccable) o 4 previamente tratados	Pacientes con melanoma estadio 3 (irreseccable) o 4 previamente no tratados	Pacientes con melanoma estadio 3 (irreseccable) o 4 previamente no tratados
	MDX010-20	Combinación de estudios en monoterapia	CA184024
<b>SG HR (IC 95 %)</b>	0,66 (0,51 - 0,87)	No aplicable	0,716 (0,588 - 0,872)
<b>p</b>	0,0026	No aplicable	0,0009
<b>SG mediana, meses (IC 95 %)</b>	10,12 (8,02 - 13,80)	13,5 (8,77 - 15,5)	11,2 (9,4 - 13,6)
<b>SG al año, % (IC 95 %)</b>	45,6 (37,0 - 54,1)	51,5 (34,4 - 68,6)	47,3 (41,0 - 53,5)
<b>SG a los dos años, % (IC 95 %)</b>	23,5 (16,0 - 31,5)	24,2 (9,7 - 39,4)	28,5 (22,9 - 34,2)

### Fortalezas y limitaciones de la evidencia

En el ensayo de Robert *et al.*<sup>14</sup> se emplean dosis de ipilimumab (10 mg/kg) muy superiores a las dosis aprobadas (3 mg/kg) y en pacientes sin tratamiento previo de las metástasis.

En el ensayo fase II (Hersh *et al.*, 2011)<sup>15</sup> se emplea la dosis de ipilimumab 3 mg/kg, en base a los datos de eficacia y seguridad de los que se disponía cuando se inició el estudio. Posteriormente, la dosis de ipilimumab de 10 mg/kg mostró un buen beneficio/riesgo en monoterapia para pacientes previamente tratados para enfermedad metastásica (Wolchok *et al.*, 2010)<sup>16</sup> aunque la dosis de ipilimumab 3mg/kg también induce respuesta objetiva en esos pacientes.

No queda claro por qué, en el ensayo pivotal, se ha evaluado la combinación ipilimumab asociado a dacarbazina y no ipilimumab en monoterapia, ya que se duda que la combinación de los dos fármacos sea ventajosa con respecto a la monoterapia con ipilimumab.

En este ensayo, la variable principal es la supervivencia global, aunque el tamaño muestral se habría calculado en base a la supervivencia libre de progresión, pero no fueron necesarios cambios en el tamaño muestral.

Otra cuestión abierta concierne a la falta de datos de comparación directa entre ipilimumab y otras opciones de tratamiento válidas como serían regímenes basados en paclitaxel, vemurafenib o dabrafenib (otros comparadores). En base a los estudios disponibles, la realización de comparaciones indirectas ajustadas no sería posible, ya que tanto el diseño del ECA Fase II de ipilimumab como la heterogeneidad de los estudios implicarían importantes sesgos.

Por otra parte, no está definida la secuencia óptima de tratamiento. En la guía NICE publicada en julio de 2014<sup>13</sup> "Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma", se establece como recomendaciones para futura investigación la necesidad de la misma para poder establecer la secuencia de tratamiento para vemurafenib e ipilimumab en pacientes con mutación positiva BRAF V600.

Ipilimumab ( dosis de 10 mg/kg) en combinación con dacarbazina, en comparación con placebo más dacarbazina, mejora la supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico no tratados previamente. La respuesta tarda en aparecer y consigue baja tasa de respuesta pero la duración de la misma es elevada.

En el ensayo fase III se observa un patrón de eventos adversos similar al observado en ensayos previos. La incidencia de toxicidad grado 3 o 4 es significativamente mayor con la combinación que con dacarbazina sola así como las reacciones adversas de tipo inmune. Destaca la toxicidad hepática. La incidencia de eventos adversos graves, principalmente los de tipo inmunológico es superior en el grupo con tratamiento combinado. Por lo tanto, mayor número de pacientes discontinúan el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento en el grupo combinación frente al grupo de tratamiento con dacarbazina.

En el ensayo fase III se procura obviar a los pacientes con metástasis cerebrales, que fueron directamente excluidos o sólo se incluyeron si éstas no habían sido tratadas, aunque estudios posteriores han mostrado una cierta efectividad al analizar datos retrospectivos de un ensayo previo.

Se han realizado diversos análisis de subgrupos. En el ECA pivotal los pacientes fueron estratificados según estadio metastásico, lugar de realización del estudio y ECOG PS. Por tanto el análisis de estos subgrupos presentaría validez metodológica; no siendo así para el resto, dado que se llevan a cabo siguiendo un diseño *post-hoc*.

En relación a la dosificación óptima de ipilimumab, la dosis aprobada es 3 mg/Kg, y se ha empleado 10 mg/kg en el ensayo fase III. Las dos dosis del fármaco serán comparadas en un ECA fase III (NCT01515189) aunque los resultados no estarán disponibles antes de 2017<sup>17</sup>.

**Tabla 10. Aplicabilidad de la evidencia.**

<b>Dominio</b>	<b>Descripción de la aplicabilidad de la evidencia</b>
<b>Población</b>	Se excluyeron pacientes con melanoma ocular o mucoso primario y con metástasis en sistema nervioso central.
<b>Intervención</b>	La dosis empleada de ipilimumab, 10 mg/kg, y el hecho de combinarla con dacarbazina, no coinciden con la indicación autorizada en ficha técnica: 3 mg/kg en monoterapia.
<b>Comparadores</b>	Como comparador se ha empleado dacarbazina. Actualmente otras alternativas al tratamiento serían vemurafenib, dabrafenib ( para pacientes con mutación BRAF V600) y carboplatino/paclitaxel.
<b>Resultados</b>	Los resultados medidos y los tiempos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes.
<b>Entorno</b>	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada. Aún no está claro el orden de la secuencia de empleo del fármaco.

## 5. Puntos clave

Ipilimumab (dosis de 10 mg/kg) en combinación con dacarbazina y en comparación con placebo más dacarbazina, mejora la supervivencia global en pacientes con melanoma metastásico no tratados previamente. La respuesta tarda en aparecer y consigue baja tasa de respuesta pero la duración de la misma es elevada. (Nivel de evidencia 1+).

En relación a los eventos adversos comunicados para la combinación de Ipilimumab 10 mg/kg más dacarbazina son, básicamente, los ya descritos para ipilimumab en otros estudios, mayoritariamente de carácter inmunitario (gastrointestinales, hepatotóxicos, cutáneos y neurológicos). La incidencia de toxicidad grado 3 o 4 así como las reacciones adversas de tipo inmune son significativamente mayores con la combinación que con dacarbazina sola.

Tanto la elección de la dosis de ipilimumab (10 mg/kg en lugar de 3 mg/kg) como del régimen a evaluar (ipilimumab asociado a dacarbazina en lugar de ipilimumab en monoterapia) en el ECA pivotal no son del todo adecuados.

En 2013 se indica la extensión de la indicación a pacientes previamente no tratados con melanoma avanzado (irresecable o metastásico). Se propone posología de 3 mg/kg y tratamiento en monoterapia. Para el análisis y la validez de la posología, la compañía se basa en los distintos estudios presentados en la solicitud de autorización en pacientes no tratados previamente, en los que la mediana y la supervivencia global a largo plazo para ipilimumab 3 mg/kg y 10 mg/kg más dacarbazina es similar entre ambos regímenes, y superior al tratamiento con dacarbazina monoterapia en ambos casos.

Por otra parte, ipilimumab no ha sido comparado de manera directa con distintas alternativas válidas: vemurafenib o dabrafenib o regímenes basados en paclitaxel o temozolamida.

En base los criterios de inclusión del estudio, y para maximizar la eficiencia del tratamiento, deberá tenerse en cuenta: la expectativa de supervivencia del paciente (no inferior a 4 meses) y el estado funcional (ECOG 0-1).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*<sup>12</sup> (Anexo II).

## 6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Yervoy® (ipilimumab) [Internet]. Londres: EMA; oct 2013 [citado 11 feb 2014]. 64 p. Procedure number: EMA/603930/2013. URL: [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)
2. Martínez Jáñez N. Melanoma [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; [citado 11 feb 2014]. URL: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma>
3. Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. *Melanoma Res.* 2012;22:454-9.
4. Middleton MR, Grob JJ, Aronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:158-66.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma. Versión 3.2014 [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2014 [citado 17 feb 2014]. URL: [www.nccn.com](http://www.nccn.com)
6. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23:vii86-91.
7. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von Moos R; Project Group Melanoma of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13320.
8. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63:1401-19.
9. Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma [Internet]. Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care; 2012 [citado 13 feb 2014]. Clinical practice guideline; no. CU-012. URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38585&search=ipilimumab+and+melanoma>
10. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet] Version 5.1.0 [actualizado marzo 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. [citado 13 feb 2014]. URL: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)

11. Horizon Scanning in Oncology Ipilimumab (Yervoy®) for the first-line therapy of advanced/metastatic cutaneous melanoma [Internet]. Viena: Ludwig Boltzmann Institut; 2012 [citado 5 feb 2014]. URL: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/970/1/DSD\\_HSO\\_Nr.30.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/970/1/DSD_HSO_Nr.30.pdf)
12. Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Ipilimumab (Yervoy) for advanced melanoma [Internet] Toronto: Pan Canadian Oncology Drug Review; 2012. [citado 5 feb 2014] . URL: <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-yervoy-adv-mel-fn-cgr.pdf>
13. 11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ipilimumab for previously untreated unresectable stage III or IV malignant melanoma [Internet]. Londres: NICE, 2013 [citado 13 nov 2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/guidance-ipilimumab-for-previously-untreated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf>
14. Robert C, Thomas L, Bondarenko IN, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *New Engl J Med*. 2011;364:2517-26.
15. 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;29:489-98.
16. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. 2010; 11:155-64.
17. Phase 3 Trial in Subjects With Metastatic Melanoma Comparing 3 mg/kg Ipilimumab Versus 10 mg/kg Ipilimumab [citado 13 feb 2014] . En : U.S. National Institutes of Health. *Clinicaltrials.gov* [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2014. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01515189&Search=Search>
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; c 2001-2013. Section 7: Forming guideline recommendations. 2011 [Internet] [citado 20 ene 2014]. [ 2 p.]. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section7.html>

## 7. Anexos

### Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane<sup>10</sup>

Dominios	Referencia: Robert C <i>et al.</i> 2011 <sup>14</sup> .
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los pacientes y del personal	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones <sup>17</sup> .	

### Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN<sup>18</sup>

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.