

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT 127-2023/V1/10042023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tebentafusp (Kimmtrak[®]) en melanoma uveal irreseccable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA)-A*02:01 positivo

Fecha de primera publicación: 10/04/2023

INTRODUCCIÓN

El melanoma uveal (MU) es la neoplasia ocular primaria más frecuente, así como el melanoma no cutáneo más frecuente (5% del total de los melanomas), a pesar de ser un tumor muy poco frecuente (1). El MU es biológica, clínica y genéticamente distinto del melanoma cutáneo (2).

Aproximadamente el 85% de los melanomas oculares se localizan en la úvea (1, 3). Los melanomas oculares que se localizan en la úvea pueden aparecer en los melanocitos presentes tanto en la úvea anterior, el iris, como en la posterior, el cuerpo ciliar y la coroides. La coroides representa la localización más frecuente de melanoma uveal, supone el 80-90% de los casos, seguido de cuerpo ciliar (12%) e iris (8%) (4, 5). Sin embargo, son los melanomas de cuerpo ciliar los que tienen peor pronóstico (6). En cambio, los melanomas de iris suelen ser de menor tamaño, de crecimiento más lento, metastatizan menos que los melanomas de úvea posterior, y su histología tiene rasgos más favorables (7).

La incidencia anual media ajustada en función de la edad es de 4,3-10,9 casos nuevos/millón de habitantes y año para el melanoma uveal (8) y de 0,2-0,5 casos/millón de habitantes para el melanoma conjuntival (9). En España, no hay datos publicados de incidencia global ni por comunidades autónomas. La incidencia estimada es de 4/1.000.000 habitantes y año (164 casos) según datos procedentes de 11 registros españoles de tumores (10).

Se diagnostica generalmente en la sexta década de la vida, siendo la edad media al diagnóstico alrededor de los 55 años en la mayor parte de las series, observándose una incidencia mayor con el aumento de la edad (4) y alcanzando el pico máximo a los 70 años (11). Respecto al sexo, ambos están afectados de manera similar, con leve predominancia por el sexo masculino, salvo en Israel (12) y España (4, 13), donde se observa una tendencia a ser más elevada en mujeres (13, 14, 15). El MU es más frecuente en caucásicos (11, 16). La mayoría de los MU proceden de nevus ya existentes, estimándose que la tasa de transformación de nevus a MU es aproximadamente de 1/cada 8.500 (17). La mayoría de los casos son esporádicos, sin antecedentes familiares conocidos de la enfermedad. El MU bilateral es muy poco frecuente.

La estadificación del MU se basa en la clasificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC 8th Edition) que define los estadios con la clasificación TNM (tumor, ganglio linfático y metástasis) (18, 19, 20).

Las metástasis sistémicas son evidentes solo en 2 a 3% de los pacientes en el momento del diagnóstico de un melanoma ocular primario (21). Se disemina principalmente vía hematogena, dada la ausencia de vasos linfáticos en la úvea, al hígado (7). Si bien la mayoría de los pacientes están libres de enfermedad medible después de la terapia definitiva para el tumor primario, entre el 5 y el 44% de los pacientes desarrollarán enfermedad metastásica dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico, en función del estadio de la enfermedad en el momento de su diagnóstico. Este porcentaje alcanza tasas de entre el 15 y 73%, dentro de los 15 años posteriores al diagnóstico, según su estadio (22), predominantemente al hígado (56-90%) y menos comúnmente a los pulmones (31%), huesos (7-23%) y piel (17-36,5%) (7, 23, 24). Una vez que los pacientes desarrollan melanoma uveal metastásico (MUM), el pronóstico es malo con una mediana de supervivencia \leq 12 meses (25, 26, 27). La supervivencia al año del diagnóstico del MUM es de aproximadamente el 50%. La tasa de supervivencia a 5 años varía del 96 al 97% para el estadio I y del 25 al 26% para el estadio IIIC (19, 28).

Hasta la fecha, no se ha demostrado que ningún tratamiento reduzca el riesgo de metástasis después del tratamiento definitivo del tumor primario (29) y tampoco ha habido una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes con MUM en las últimas décadas.

Los factores pronósticos más importantes en el MU son: edad, localización, tamaño, patrón de microvasculatura, características histopatológicas, características moleculares y extensión de la enfermedad.

En el MU hay una serie de alteraciones genéticas características, de las cuales la más frecuente es la monosomía del cromosoma 3 (aproximadamente 50% de los tumores) (30). Otras anomalías frecuentes son las alteraciones estructurales de los cromosomas 1, 6 y 8 (31). La monosomía del cromosoma 3 es un factor independiente de mal pronóstico, relacionado con menor tiempo de vida y aumento de metástasis, también está relacionada con la presencia de extensión extraocular (30). El fenotipo

inflamatorio se asocia con la pérdida de un cromosoma 3 y la pérdida de expresión de la proteína 1 asociada a BRCA (BAP1) (32) y ambos son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de metástasis en pacientes con MU (33, 34). Este fenotipo inflamatorio se caracteriza por una alta expresión de los antígenos HLA (*Human Leukocyte Antigen*) (35, 36). La expresión de HLA además de ser un factor pronóstico en el MU, también es importante para la eficacia de los enfoques inmunoterapéuticos (24). A diferencia del melanoma conjuntival o del melanoma cutáneo, el MU no presenta mutaciones en el gen BRAF (37).

El objetivo del tratamiento en los pacientes con MUm es prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida.

A diferencia del melanoma cutáneo, las opciones de tratamiento sistémico para el MUm son limitadas, con escasa eficacia y no específicamente aprobadas para el MUm (38, 39, 40). El MUm responde mal a la quimioterapia citotóxica, la radioterapia y la inmunoterapia (38, 41, 42). La resección de metástasis hepáticas prolonga la supervivencia cuando es técnicamente posible. Hasta ahora, ninguno de los tratamientos utilizados había conseguido mejorar el pronóstico. Tebentafusp es el primer fármaco aprobado en MU irreseccable o metastásico HLA-A*02:01 positivo tras una evaluación acelerada por la EMA (43). No se dispone de alternativas terapéuticas similares.

TEBENTAFUSP (KIMMTRAK®)

Tebentafusp (Kimmtrak®) en monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma uveal irreseccable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA)-A*02:01 positivo (43).

Tebentafusp fue designado medicamento huérfano en la Unión Europea (EU/3/21/2397) el 19-febrero-2021 para el tratamiento del melanoma uveal (44).

Kimmtrak® se presenta como concentrado para solución para perfusión de 100 mcg/0,5 ml.

La dosis recomendada de tebentafusp (Kimmtrak®) es de 20 microgramos (mcg) el día 1, 30 mcg el día 8, 68 mcg el día 15 y 68 mcg una vez a la semana a partir de entonces. El tratamiento debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico y no haya toxicidad inaceptable. No se recomiendan reducciones de dosis, se puede interrumpir o suspender el tratamiento con tebentafusp si se considera necesario (45), si bien, en el protocolo del estudio pivotal se permitieron reducciones de dosis para ajustes por toxicidad (46). Puede precisarse premedicación para minimizar el riesgo de hipotensión asociada con el síndrome de liberación de citocinas (SLC). En pacientes con insuficiencia suprarrenal preexistente que reciben tratamiento de mantenimiento con corticosteroides sistémicos, debe considerarse un ajuste de la dosis del corticosteroide para controlar el riesgo de hipotensión (45).

Tebentafusp (Kimmtrak®) debe administrarse bajo la dirección y la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos antineoplásicos y en un entorno con acceso inmediato a un equipo completo de reanimación.

Las tres primeras dosis de tebentafusp deben administrarse en un entorno hospitalario con vigilancia de los signos y síntomas del SLC durante al menos 16 horas. Si está clínicamente indicado, se debe realizar una vigilancia más frecuente o prolongar la hospitalización (45).

No se han realizado estudios de interacciones con tebentafusp. El inicio del tratamiento provoca una liberación transitoria de citocinas que puede inhibir las enzimas CYP450. El mayor riesgo de interacción medicamentosa se produce en las primeras 24 horas posteriores a las tres primeras dosis de tebentafusp en pacientes que reciben de manera concomitante sustratos de CYP450, especialmente aquellos con un margen terapéutico estrecho. Se debe ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes según se precise.

No se puede hacer recomendación posológica para los pacientes con insuficiencia renal grave debido a la falta de datos farmacocinéticos y no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de enfermedades cardíacas relevantes. Las mujeres y hombres en edad fértil y sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos para evitar el embarazo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado.

Los pacientes que reciban tebentafusp deben tener un genotipo HLA-A*02:01 determinado por un método validado de genotipado del HLA.

Farmacología

Tebentafusp es una proteína de fusión biespecífica, que consta de un receptor de linfocitos T (RLT; dominio marcador) fusionado a un fragmento de anticuerpo dirigido al CD3 (grupo de diferenciación 3; dominio efector). El extremo del RLT se une con elevada afinidad a un péptido gp100 que presenta el antígeno leucocitario humano A*02:01 (HLA-A*02:01) en la superficie de las células cancerosas del MU, y el dominio efector se une al receptor CD3 en el linfocito T policlonal (45).

Cuando el dominio marcador RLT de tebentafusp se une a las células del MU y el dominio efector CD3 se une a los linfocitos T policlonales, se forma una sinapsis inmunitaria. Esta sinapsis inmunitaria produce la redirección y la activación de los linfocitos T policlonales independientemente de su especificidad nativa por el RLT. Los linfocitos T policlonales activados por tebentafusp liberan citocinas inflamatorias y proteínas citolíticas, lo que produce la lisis directa de las células tumorales del MU (45).

Eficacia (43, 45, 46)

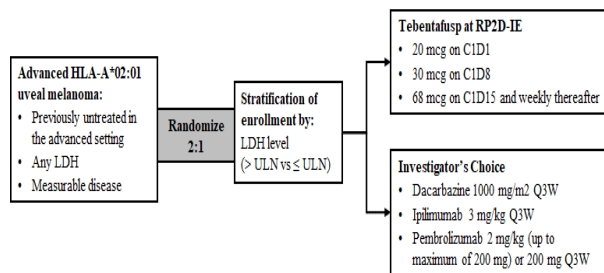
Los datos de eficacia de tebentafusp en el tratamiento del MU provienen del ensayo pivotal IMCgp100-202 (estudio 202), y de los ensayos de soporte, IMCgp100-01 (estudio 01) y IMCgp100-102 (estudio 102).

El genotipado de HLA para los estudios 102 y 202 se realizó con la técnica Secore® HLA Sequencing Sistema (*One Lambda Inc/Thermo Fisher Scientific Inc*) procesado por un laboratorio central certificado por CLIA y ASHI, utilizando el software uTYPE 7.3 RUO.

Ensayo clínico pivotal IMCgp100-202 (estudio 202) en melanoma uveal metastásico sin tratamiento previo (1L)

El ensayo clínico pivotal de tebentafusp en MU avanzado en pacientes con HLA-A*02:01-positivo no tratado previamente es el estudio 202 (IMCgp100-202), de fase III, aleatorizado, abierto, controlado y multicéntrico, que evalúa la eficacia y seguridad de tebentafusp frente al tratamiento de agente único a elección del investigador (dacarbazina, ipilimumab o pembrolizumab). En la figura 1 se muestra el diseño del estudio.

Figura 1. Diseño del estudio 202



C#D# = Cycle # Day #; HLA = human leukocyte antigen; LDH = lactate dehydrogenase; Q3W = every 3 weeks; RP2D-IE = recommended Phase 2 dose inpatient escalation regimen; ULN = upper limit of normal.

Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir tebentafusp semanal en perfusión intravenosa, de acuerdo con la pauta posológica de 20 mcg el día 1, 30 mcg el día 8 y 68 mcg semanalmente a partir de entonces o el tratamiento de elección del investigador (pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable, a excepción de ipilimumab que se administró hasta un máximo de 4 dosis.

Pembrolizumab se administró por vía intravenosa a una dosis de 2 mg/kg hasta un máximo de 200 mg por dosis o a una dosis fija de 200 mg el día 1 de cada ciclo de 21 días. Ipilimumab se administró por vía intravenosa a una dosis de 3 mg/kg el día 1 de cada ciclo de 21 días, un máximo de cuatro dosis. Dacarbazina se administró por vía intravenosa a una dosis de 1000 mg/m² el día 1 de cada ciclo de 21 días. Los pacientes podían recibir tratamiento con

tebentafusp, pembrolizumab o ipilimumab más allá de la progresión de la enfermedad si se encontraban clínicamente estables, obtenían un beneficio clínico y no mostraban signos de toxicidad inaceptable según el criterio del investigador. Se permitieron interrupciones del tratamiento de hasta 2 semanas consecutivas.

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años), con MU avanzado confirmado histológica o citológicamente, con enfermedad medible según criterios RECIST v1.1 y HLA-A*02:01-positivo realizado por un laboratorio central, con estado funcional ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 o 1 y esperanza de vida > 3 meses. Se permitió la terapia neoadyuvante o adyuvante previa siempre que se administrara en el entorno curativo en pacientes con enfermedad localizada, pero no el tratamiento sistémico previo en el entorno metastásico o avanzado, incluida la quimioterapia, inmunoterapia o terapia dirigida, ni retratamiento con cualquiera de los fármacos del estudio en el entorno adyuvante o neoadyuvante. Se realizó la determinación del biomarcador HLA-A*02:01 *in vitro* para la selección de pacientes candidatos a tebentafusp. Los pacientes con HLA-A*02:01-negativo fueron excluidos del ensayo ya que se consideró que no obtendrían beneficio clínico de tebentafusp. Los pacientes que habían recibido previamente nivolumab como tratamiento adyuvante/neoadyuvante no podían recibir pembrolizumab como terapia de elección del investigador. Los pacientes debían ser candidatos a recibir dacarbazina, ipilimumab o pembrolizumab. No se permitió el tratamiento sistémico o localizado (dirigido al hígado) para el MU avanzado, excepto la resección quirúrgica de la enfermedad oligometastásica. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o no tratadas, o con metástasis cerebrales que requirieron dosis de corticosteroides en las 3 semanas previas, pacientes con enfermedad cardíaca clínicamente significativa o deterioro de la función cardíaca, con insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (*Nueva York Heart Association* (NYHA) grado ≥ 2), con intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) > 470 ms o síndrome de QT largo congénito, pacientes con infarto agudo de miocardio o angina de pecho inestable en los 6 meses previos, pacientes con hipertensión no controlada o arritmia clínicamente significativa. También se excluyeron pacientes con parámetros de laboratorio fuera de rango (creatinina sérica y/o aclaramiento de creatinina, bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), neutrófilos, linfocitos, plaquetas y hemoglobina). Otros criterios de exclusión fueron: pacientes con cualquier condición médica que impidiera su participación en el ensayo, aquellos con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves (p. ej., anafilaxia) a otros fármacos biológicos o anticuerpos monoclonales, con antecedentes de insuficiencia suprarrenal, enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en tratamiento con corticoides, pacientes con antecedentes de colitis o enfermedad inflamatoria intestinal, pacientes con infección activa en tratamiento antibiótico sistémico, pacientes con antecedentes de infección por el virus de la

inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) o virus de la hepatitis C (VHC), y pacientes aquellos tratados con intención curativa en los 2 años anteriores o con cáncer de piel o carcinoma in situ completamente reseca. No se permitió el uso de esteroides sistémicos o cualquier otro medicamento inmunosupresor sistémico, ni la cirugía mayor dentro de las 2 semanas posteriores a la primera dosis del fármaco del estudio o radioterapia dentro de las 2 semanas posteriores a la primera dosis del fármaco del estudio, con la excepción de radioterapia paliativa en determinadas situaciones como para el tratamiento del dolor óseo o de una masa tumoral focalmente dolorosa. Las mujeres embarazadas o lactantes no participaron en el estudio.

La aleatorización se estratificó por el estado de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) evaluada por un laboratorio central (LDH > ULN (límite superior del rango normal) vs. LDH ≤ ULN). La LDH es un factor pronóstico conocido del melanoma uveal irreseca o metastásico.

Las evaluaciones del tumor se llevaron a cabo cada 12 semanas.

La variable primaria dual de eficacia fue la supervivencia global (SG) en todos los pacientes aleatorizados en el estudio, por intención de tratar (SG-ITT) y la SG en pacientes con erupción cutánea como reacción adversa en la primera semana de tratamiento (SG-RASH), aunque finalmente la SG-RASH no se consideró un objetivo principal del estudio. Las principales variables secundarias fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la tasa de mejor respuesta (BOR, por sus siglas en inglés, *best overall response*), la duración de la respuesta (DR), la tasa de control de la enfermedad (TCE) y tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la respuesta objetiva (TTR, por sus siglas en inglés, *time to response*) evaluadas por el investigador en la población ITT utilizando criterios RECIST v1.1 y la calidad de vida evaluada con los cuestionarios EQ-5D,5L y EORTC QLQ-C30. La BOR debía ocurrir después de que todos los pacientes tuvieran la oportunidad de ser evaluados durante 3 evaluaciones planificadas o aproximadamente 36 semanas. La TCE se consideró como respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE) ≥ 24 semanas.

La población ITT se refiere a todos los pacientes aleatorizados independientemente de si recibieron o no el tratamiento asignado, en tanto que la población RASH solo incluyó pacientes aleatorizados al brazo de tebentafusp que tuvieron erupción cutánea como reacción adversa en la primera semana de tratamiento (días 1 a 7 o antes de la segunda dosis en caso de que la segunda dosis se hubiera recibido antes) y todos los pacientes aleatorizados al brazo de tratamiento de elección del investigador independientemente de si se manifiesta erupción cutánea. La población ITT se consideró para todos los criterios de valoración de la eficacia. Los análisis realizados en la población RASH se consideran exploratorios y están sujetos a sesgos, ya que la población RASH se define por

un evento posterior a la aleatorización y, no pueden interpretarse como un efecto causal del tratamiento.

Se planificaron dos análisis intermedios, el primer análisis cuando se hubieran producido aproximadamente el 60% de los eventos (150) y el segundo análisis aproximadamente con el 80% de los eventos (200). Se utilizó un enfoque jerárquico para controlar la multiplicidad entre los criterios de valoración secundarios.

Resultados

Del 4 de octubre de 2017 al 18 de junio de 2020, se seleccionaron 447 pacientes con MUM con HLA-A*02:01-positivo, de estos 378 pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir tebentafusp (n=252) o el tratamiento de elección por investigador (n=126), de los que 103 (81,8%) recibieron pembrolizumab, 16 (12,7%) ipilimumab y 7 (5,6%) dacarbazina. El corte de datos para el primer análisis intermedio fue el 13 de octubre de 2020, tras una mediana de duración del seguimiento de 14,1 meses (rango, 12,7 a 15,6 meses).

En la población total del estudio, la mediana de edad fue de 64 años (rango de 23 a 92 años); el 49,5% de los pacientes tenía ≥ 65 años, el 87% eran de raza blanca y el 50% eran mujeres, el estado funcional ECOG basal fue 0 (72%), 1 (20,4%) o 2 (0,3%); el 36% presentaba un nivel elevado de LDH y el 95% con metástasis hepáticas. Las características demográficas basales y de la enfermedad de los grupos del estudio se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y de la enfermedad al inicio (población por intención de tratar, ITT) del estudio 202*.

Característica	Tebentafusp (N = 252)	Control (N = 126)
Edad (años)		
Mediana (rango)	63,5 (23, 92)	65, 5 (25, 88)
Sexo (%)		
Hombre	50,8	49,2
Mujer	49,2	50,8
ECOG (%)†		
0	76,2	67,5
1	19,4	24,6
2	0	0,8
Sin datos	4,4	7,1
LDH basal (%)		
LDH ≤ ULN	64,3	63,5
LDH > ULN	35,7	36,5
Líneas de tratamiento previo para MUM (%)		
0	100	100
≥ 1	0	0
Localización MU (%)		
Iris	1,2	4,0
Cuerpo ciliar	9,9	10,3
Coroides	76,6	73,8
Sin datos/desconocido	12,3	11,9
Estadio al diagnóstico (%)		

I	19,0	11,1
II	35,3	31,7
III	22,2	27,0
IV	9,1	5,6
Sin datos	14,3	24,6
Metástasis al diagnóstico (%)		
SI	6,7	7,9
NO	92,9	91,3
Sin datos	0,4	0,8
Lesión metastásica de mayor tamaño (%)‡		
≤ 3,0 cm (M1a)	55,2	55,6
3,1 a 8,0 cm (M1b)	36,5	36,5
≥ 8,1 cm (M1c)	8,3	7,9
Elección tratamiento previo a la aleatorización, n (%)		
Pembrolizumab	199 (79,0)	103 (81,7)
Ipilimumab	40 (15,9)	16 (12,7)
Dacarbazina	13 (5,2)	7 (5,6)
Cirugía previa de MUm (%)		
SI	9,5	7,1
NO	90,5	92,3
Pacientes con al menos un tratamiento previo, n (%) (población ITT)	14 (5,6)	4 (3,2)
Sunitinib	9 (3,6)	2 (1,6)
Nivolumab	1 (0,4)	0
Fotemustina	0	1 (0,8)
Interferón	1 (0,4)	1 (0,8)
Otros	3 (1,2)	0

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: población por intención de tratar; LDH: Lactato dehidrogenasa; MUm: melanoma uveal metastásico; ULN: upper limit of the normal (límite superior de la normalidad).

* ULN (límite superior del rango normal). Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

† La escala de estado funcional ECOG varía de 0 a 5, las puntuaciones más altas indican mayor discapacidad; una puntuación de 0 indica ausencia de síntomas, 1 síntomas leves y 2 síntomas moderados.

‡ Las lesiones se evaluaron utilizando la séptima edición del Cancer Staging Manual of the American Joint Comité Cáncer (7th AJCC).

Un total de 109/252 pacientes (43,3%) en el brazo de tebentafusp y 18/126 pacientes (14,3%) en el brazo control recibieron tratamiento más allá de la progresión según criterios RECIST v1.1. La mediana de duración del tratamiento tras progresión fue de 1,9 (0,1-28,8) meses en el brazo de tebentafusp y de 1,1 (0,1-13,0) meses en el brazo control. De los 109 pacientes que recibieron tebentafusp más allá de la progresión, el 48,6% recibieron tratamiento >2 meses, el 23,9% >4 meses y el 12,8% >6 meses, en el 8,3% la duración del tratamiento posterior a la progresión fue >8 meses, en el 5,5% >12 meses, en el 2,8% >18 meses, y un paciente fue tratado durante más de 24 meses. Del total de perfusiones de tebentafusp administradas durante el estudio, el 21,5% se administró después de la progresión.

Los resultados de eficacia se resumen en la tabla 2 y en la figura 2.

Tabla 2. Resultados de eficacia en el estudio IMCgp100-202 (estudio 202)

Variables primarias y secundarias	Tebentafusp (n = 252)	Tratamiento de elección del investigador (n = 126)
Variable principal: Supervivencia global en la población ITT (SG-ITT)¹		
Número de defunciones, n (%)	87 (34,5%)	63 (50%)
Mediana SG-ITT en meses (IC 95%)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)
HR (IC 95%) ^{2,4}	0,51 (0,37; 0,71)	
Valor p estratificado (logrank) ²	< 0,0001	
Tasa SG a los 12 meses (%)	73,2	58,5
Tasa SG a los 24 meses (%)	44,8	20,3
Supervivencia global en la población con erupción cutánea como reacción adversa en la primera semana (SG-RASH)		
Número de defunciones, n (%)	43 (28,9)	63 (50,0)
Mediana SG-RASH en meses (IC 95%)	27,4 (20,2 --)	16,0 (9,7, 18,4)
HR (IC 95%) ^{2,4}	0,38 (0,25, 0,56)	
Valor p estratificado (logrank) ²	< 0,0001	
Tasa SG-RASH a los 12 meses (%)	82,9	58,5
Tasa SG-RASH a los 24 meses (%)	54,7	20,3
Variables secundarias		
Supervivencia libre de progresión en la población ITT (SLP)^{3,4}		
Número (%) de pacientes con acontecimiento	198 (78,6%)	97 (77%)
Mediana SLP en meses (IC 95%)	3,3 (3,0; 5,0)	2,9 (2,8; 3,0)
HR (IC 95%) ⁴	0,73 (0,58; 0,94)	
Valor p estratificado (logrank) ²	p = 0,0139	
Tasa SLP a los 12 meses (%)	14,1	6,2
Tasa de respuesta objetiva en la población ITT (TRO)⁶		
n (%), (IC 95%)	26 (10,3) (6,9; 14,8)	6 (4,8) (1,8; 10,1)
Respuesta completa (RC), n (%)	1 (0,4)	0
Respuesta parcial (RP), n (%)	25 (9,9)	6 (4,8)
Enfermedad estable (EE) ⁵ n (%)	52 (20,6)	16 (12,7)
Progresión de la enfermedad (PD), n	168 (66,7)	91 (72,2)

(%)		
Tasa control de la enfermedad (%) (TCE=RC+RP+EE ≥ 24 semanas)	30,9	17,5
Duración de la respuesta en la población ITT (DR)⁷		
Pacientes con respuesta	(n = 26)	(n = 6)
Mediana DR en meses (IC 95%)	9,9 (5,6; 22,1)	9,7 (2,7; --)
Tasa DR 12 meses (%)	46,8	50,0
Tiempo de respuesta en la población ITT (TTR)		
Pacientes con respuesta	(n = 23)	(n = 6)
Mediana TTR en meses (IC 95%)	2,9 (1,2-22,2)	4,1 (2,0, 11,8)
Variable exploratoria		
Tiempo hasta segundo evento de progresión en la población ITT (SLP2)*		
Pacientes con un segundo evento de progresión, n (%)		
Muertes	134 (53,2%)	70 (55,6%)
2ª progresión de la enfermedad	71 (28,2)	60 (47,6)
	63 (25,0)	10 (7,9)
Mediana de seguimiento, meses (IC 95%)	11,3 (8,3-14,1)	11,1 (7,2-16,9)
Mediana de SLP2, meses (IC 95%)	9,2 (8,3-11,2)	8,3 (6,9-9,7)
HR (IC 95%)	0,79 (0,59; 1,06)	
Valor p estratificado (logrank)	0,1166	
Tasa de SLP2 a los 12 meses	37,2	37,5
Tasa de SLP2 a los 18 meses	21,2	17,9

DR: duración de la respuesta; HR: cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio); IC: intervalo de confianza, SG: supervivencia global, SLP: supervivencia libre de progresión; SLP2: supervivencia libre de progresión tras tratamiento posterior; TRO: tasa respuesta objetiva; TTR: tiempo hasta la respuesta.

Mediana de seguimiento de 14,1 meses en la población ITT.

Mediana de seguimiento de 15,2 meses en la población con erupción cutánea como reacción adversa.

1 En un análisis intermedio preespecificado, se observaron 150 acontecimientos de SG y se determinó un límite de valor de p para declarar la eficacia (0,006) mediante una función de gasto alfa de LanDemets con límite de tipo O'Brien Fleming.

2 Valor de p bilateral basado en la prueba estratificada (log-rank) por LDH.

3 Evaluada por el investigador con criterios de RECIST v1.1.

4 El cociente de riesgos instantáneos se obtiene de un modelo de riesgos proporcionales estratificado por el estado de LDH.

5 Basada en ≥ 24 semanas.

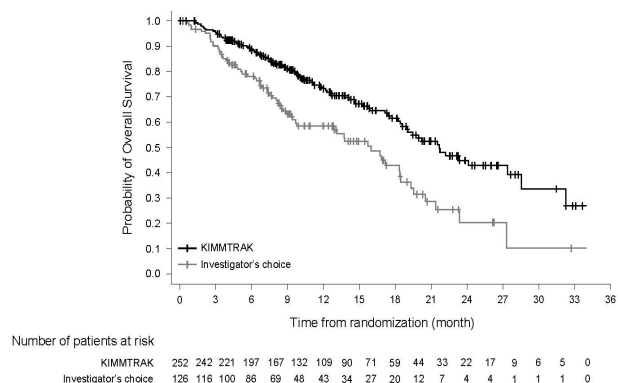
6 Actualizada en función de que todos los pacientes tuvieran opción de al menos 3 evaluaciones radiológicas.

7 Fecha corte de datos de 12 agosto 2021

En el primer análisis intermedio, con el 60% de los eventos esperados, la mediana de SG en la población ITT fue de 21,7 y 16,0 meses en el grupo experimental y control,

respectivamente, diferencia estadísticamente significativa (HR 0,51, p < 0,0001). Se observó un 34,5% de eventos en el grupo de tebentafusp frente a un 50% en el grupo de control después de una mediana de seguimiento de 14,1 meses.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en la población ITT del estudio 202 (IMCgp100-202)



Una vez finalizado el primer análisis de la variable principal de eficacia, se permitió el cruce de pacientes del grupo de elección del investigador al grupo de tratamiento con tebentafusp.

En una actualización de datos de SG con fecha de corte de 12 de agosto de 2021, tras una mediana de 22,4 meses de seguimiento (con aproximadamente 8 meses más de seguimiento), la mediana de la SG en la población ITT, fue de 21,7 vs. 16,7 meses, en el brazo experimental y control, respectivamente, con el 50,4 y 62,7% de eventos respectivamente, HR 0,58 (IC 95%: 0,44, 0,77), p < 0,0001. Sin embargo, esta actualización del análisis de SG se produjo después de que los pacientes con el tratamiento elegido por el investigador cruzaran para recibir tebentafusp. En el momento del análisis, 16 pacientes habían cambiado al tratamiento con tebentafusp después de la progresión. De estos 16 pacientes, 2 habían fallecido a fecha del corte de datos de 12 de agosto de 2021.

En la tabla 2 del anexo se muestran los tratamientos recibidos por los pacientes después de suspender el tratamiento del estudio por brazo de tratamiento en la población ITT.

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

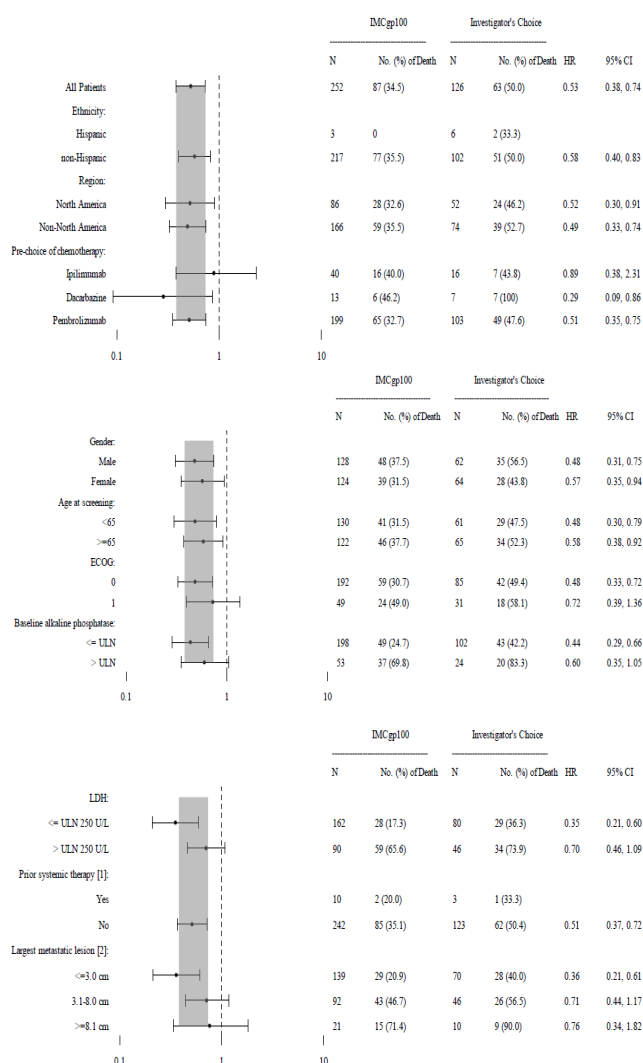
Los datos de CVRS se obtuvieron de los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D, 5L. En general, no hubo diferencias significativas entre el brazo de tebentafusp y el brazo de tratamiento a elección del investigador para tiempo hasta el deterioro en los diferentes dominios del

cuestionario EORTC-QLQ-C30. Se observaron mejoras estadísticamente significativas para los dominios fatiga ($p=0,0445$) e insomnio ($p=0,0176$), ambos a favor de tebentafusp, mientras que el estreñimiento ($p=0,0296$) fue en brazo control. En general, tampoco hubo diferencias significativas entre el brazo de tebentafusp y el de tratamiento a elección del investigador en los diferentes dominios del cuestionario EQ-5D, 5L.

Análisis de subgrupos

En la figura 3 se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos de SG en la población ITT del estudio 202.

Figura 3. Forest-Plot del análisis de subgrupos de supervivencia global en la población por intención de tratar en el estudio 202 (IMCgp100-202)



CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; IMCgp100 = tebentafusp; ITT = Intent-to-treat; LDH = lactate dehydrogenase; ULN = upper limit of normal

Dado que el MUm era un criterio de inclusión, todos los pacientes incluidos tenían enfermedad metastásica. Por lo tanto, no se presentan análisis de subgrupos de pacientes con enfermedad localizada versus metastásica.

El análisis por comparadores no mostró beneficio de tebentafusp en pacientes tratados con ipilimumab en el grupo de control (47), si bien, el número de pacientes que recibieron ipilimumab ($n=16$) es muy limitado. En cuanto al resto del análisis de subgrupos, presentó consistencia a favor de tebentafusp exceptuando el nivel elevado de LDH, aunque se trata de una observación de plausibilidad biológica dudosa y en un solo estudio.

Estudios de apoyo

Estudio de fase I: IMCgp100-01 (estudio 01) (43)

El estudio 01, de fase I, abierto, no controlado, de búsqueda de dosis, en pacientes con melanoma avanzado HLA-A*02:01-positivo previamente tratados, incluyó 84 pacientes, de los cuales 19 con MU avanzado mientras que los 65 pacientes restantes eran predominantemente melanomas cutáneos, 66 pacientes recibieron tratamiento con tebentafusp en un régimen de dosificación semanal y 18 pacientes en un régimen de dosificación diario (48). La fecha del bloqueo de datos fue el 11 de agosto de 2017 y el análisis final fue el 9 de febrero de 2018.

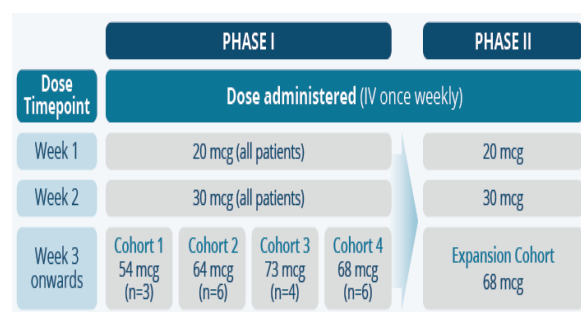
La dosificación basada en el peso determinó una dosis máxima tolerable (MTD) de 600 ng/kg en el programa de dosificación semanal, con hipotensión durante las primeras 2 semanas de tratamiento como la toxicidad limitante de la dosis (DLT) que ocurrió en 2 de 4 pacientes tratados con 900 ng/kg. La dosis recomendada del régimen semanal para la fase 2 (RP2D) fue una dosis fija de 50 mcg. Seis pacientes lograron RP, la TRO fue del 8,7%. Tres de las seis respuestas ocurrieron en pacientes con MU, lo que representa una tasa de respuesta del 16% en este subgrupo de pacientes. De los pacientes que recibieron tebentafusp 600 mg/kg o superior ($n = 26$), se observaron RP en aproximadamente el 15% de los pacientes evaluables, incluidos los refractarios a los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI). La tasa de SG a 1 año fue del 65%, con tasas similares en pacientes con MU y con otros melanomas.

Estudio IMCgp100-102 (estudio 102) en melanoma uveal metastásico tratado previamente (2L) (25, 26, 43, 45)

El ensayo clínico IMCgp100-102 (estudio 102) de fase I/II, abierto, no controlado, en pacientes con MU avanzado, HLA-A*02:01-positivo, previamente tratado (2L), consta de dos fases, la fase 1 ($n=19$) de escalada de dosis y una fase 2 ($n=127$) de expansión de dosis. En la fase 1 se determinó la dosis recomendada para la fase 2:

tebentafusp 20 mcg el día 1, 30 mcg el día 8, 68 mcg el día 15 y 68 mcg una vez por semana a partir de entonces. Este régimen de dosificación fue el propuesto para el estudio 202 y es el recomendado para la indicación autorizada. El diseño del estudio 102 se muestra en la figura 4.

Figura 4. Diseño del estudio 102



En la fase I, a 19 pacientes con una mediana de 3 líneas de terapia previa se les administró 20 mcg el día 1, 30 mcg el día 8 y dosis crecientes de tebentafusp a partir del día 15 en adelante en un programa de una vez por semana. De los niveles de dosis crecientes investigados (54 mcg, 64 mcg, 68 mcg y 73 mcg), la dosis de 68 mcg fue la RP2D. Se observaron tres DLT consistentes en elevación de transaminasas con o sin aumento simultáneo de la bilirrubina total, en uno de los seis pacientes tratados con el nivel de dosis de 64 mcg se produjo elevación de transaminasas de grado 3 con aumento leve simultáneo de la bilirrubina y en dos de los cuatro pacientes tratados con dosis de 73 mcg hubo aumento de transaminasas de grado 3 o 4. Cada uno de estos eventos se resolvió en una semana sin la administración de corticosteroides. Todos los pacientes con DLT reiniciaron y toleraron el tratamiento con reducciones de dosis. Tres de los 19 pacientes tratados lograron una RP, todos con la dosis de 68 mcg.

En la fase 2 se evaluó la actividad de tebentafusp en 127 pacientes con MUm previamente tratado y HLA-A*02:01-positivo que recibieron la pauta posológica recomendada (RP2D). Los pacientes debían haber progresado tras, al menos, una línea previa de tratamiento dirigido al hígado o de tratamiento sistémico que incluyera ICI para la enfermedad metastásica. Se excluyó a los pacientes con cardiopatía clínicamente relevante o presencia de metástasis cerebral sintomática o sin tratar.

La variable principal de eficacia fue la TRO evaluada por una revisión radiológica central independiente (RCI) utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos RECIST v1.1. Las variables secundarias fueron la SG, SLP, TCE, TTR, DR y la tasa y duración de la respuesta menor (MR; definida como respuesta tumoral con una reducción del 10-29% en la suma de los diámetros más largos). Los resultados proceden de un corte de datos de 20 de marzo de 2020.

Las características demográficas y de la enfermedad de estos 127 pacientes fueron: mediana de edad de 61 años, (rango, 25 a 88 años), 49,6% hombres, 99,3% de raza blanca, 70% con ECOG 0 y 30% con ECOG 1. El 96% de los pacientes presentaban metástasis hepática, en el 58,3% la LDH > LSN (límite superior de la normalidad), la mayoría con características de mal pronóstico, incluida LDH (58%) y un diámetro de metástasis hepática mayor de 3 cm o mayor (54%). Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo para el MUm (rango, 1-5 líneas); aproximadamente un tercio de los pacientes recibieron ≥ 2 líneas de terapia previa. Los tratamientos previos fueron: inmunoterapia (73%), incluidos los ICI (65% PD-1/PD-L1; 31% CTLA-4) y tratamiento dirigido al hígado (45%). El 22% y 4,7% de los pacientes presentaban metástasis hepáticas o extrahepáticas solamente, respectivamente, mientras que el 95,3% de los pacientes presentaban metástasis hepáticas \pm extrahepáticas. Las características demográficas y de la enfermedad del estudio se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Características demográficas y de la enfermedad al inicio (población por intención de tratar, ITT) del estudio 102

Característica	Estudio 102 (2L+) Tebentafusp (N = 127)
Edad (años) Mediana (rango)	61,0 (25, 88)
Sexo (%) Hombre Mujer	49,6 50,4
ECOG (%)† 0 1	70,1 29,9
LDH basal (%)* LDH \leq ULN LDH > ULN	41,7 58,3
Líneas de tratamiento previo MUm (%) 0 1 2 ≥ 3 Mediana (min; max)	0 66,1 28,3 5,6 1,0 (1, 5)
Estadio al diagnóstico (%) I II III IV Sin datos	8,7 32,3 22,0 1,5 20,5

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Lactato dehidrogenasa; ULN (upper limit of the normal): límite superior de la normalidad; 1L = primera línea; 2L+ = segunda línea o más; ITT = intención de tratar; min = mínimo; máx: máximo.

* ULN denota el límite superior del rango normal. Los porcentajes pueden no sumar 100 debido al redondeo.

† La escala de estado funcional ECOG varía de 0 a 5. Una puntuación de 0 indica ausencia de síntomas, 1 síntomas leves y 2 síntomas moderados.

Los resultados de eficacia de los 127 pacientes que habían recibido tratamiento previo para el MUm mostraron una

mejora de la SG en comparación con los controles históricos (16,8 meses vs. ≤ 12 meses, respectivamente) (25, 26). El 44% de los pacientes lograron algún grado de reducción del tumor; sin embargo, la TRO por RCI fue del 4,7% y la tasa de beneficio clínico (TBC) o TCE fue del 22,8%. Para pacientes respondedores, la DR fue de 8,7 meses (IC 95%: 5,6, 24,5). Los resultados de eficacia del estudio 102 se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia de la fase 2 de expansión del estudio 102 (IMCgp100-102) (2L+)

Variables	Tebentafusp (N = 127)
Variable primaria: TRO¹	
TRO confirmada (RC+RP) n (%) (IC 95%)	6 (4,7%) (1,8 - 10,0)
Respuesta completa, n (%)	0
Respuesta parcial, n (%)	6 (4,7%)
Enfermedad estable (EE) ² , n(%)	57 (44,9)
Progresión de la enfermedad (PD), n (%)	60 (47,2)
No evaluable, n (%)	4 (3,1)
Variables secundarias y exploratorias	
Duración respuesta (DR), mediana, meses (IC 95%)	8,7 (5,6 - 24,5)
Tasa control enfermedad (TCE), n (%) (IC 95%) TCE = RC+RP+EE ≥ 24 semanas	29 (22,8) (15,9, 31,1)
Supervivencia global, (SG) mediana, meses (IC 95%)	16,8 (12,9, 21,3)
Supervivencia libre de progresión (SLP), mediana, meses (IC 95%)	2,8 (2,0, 3,7)

DR: duración de la respuesta; EE: enfermedad estable; PD: progresión de la enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva.

1 Evaluada por una revisión central independiente utilizando los criterios de RECIST, v1.1.

2 Basada en ≥ 24 semanas.

Seguridad (43, 45)

La seguridad de tebentafusp se ha evaluado en 410 pacientes con MU que recibieron al menos una dosis (cualquier dosis) en los estudios 01, 102 y 202. Se describen los datos de seguridad de la población del estudio 202 (n=245) que recibieron al menos una dosis de tebentafusp y principales diferencias con la población agrupada de seguridad (estudios 01+102+202).

En el estudio 202 todos los pacientes (100%) tuvieron al menos un EA con tebentafusp y en el 99,2% estuvieron relacionados con tebentafusp (EART), en el 44,5% se comunicaron EA de grado 3-4 relacionados con tebentafusp, en el 22,0% EA graves relacionados con

tebentafusp, en el 2% se suspendió el tratamiento por EART, en el 18,0% se interrumpió alguna dosis por EART, en el 4,9% se redujo la dosis por EART y hubo 1 paciente (0,4%) que falleció por EA, aunque no se relacionó con tebentafusp.

Los EA informados con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) con tebentafusp en el estudio 202 fueron: pirexia (76,3%), prurito (69%), erupción cutánea (55,1%), fatiga (51%), hipotensión (38,8%), náuseas (49%), escalofríos (47,8%), sequedad de piel (31,4%), erupción maculopapular (30,6%), cefalea (30,6%), vómitos (29,8%), edema periférico (26,9%), diarrea (24,9%), dolor abdominal (24,5%), eritema (24,5%), aumento de AST (22,9%), artralgia (21,6%), aumento de ALT (20,8%), síndrome de liberación de citocinas (SLC) (20,8%), exfoliación cutánea (20,8%). Los EA de grado 3-4 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron: erupción cutánea (9,4%), erupción maculopapular (8,6%), hipertensión (8,6%), fatiga (5,3%) y aumento de AST (5,3%). Los EART graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron: SLC (9,8%), pirexia (2,4%), erupción cutánea (2,4%) e hipotensión (2,0%). En la tabla 5 se muestran los EART por grupo de tratamiento más frecuentes en el estudio 202.

Tabla 5. Efectos adversos relacionados con el tratamiento (EART) más frecuentes ($\geq 20\%$ de los pacientes) en la población evaluada para la seguridad en el estudio 202

Descripción	Tebentafusp (N=245)		Control* (N=111)	
	EART de cualquier grado (%)	EART grado ≥ 3 (%)	EART de cualquier grado (%)	EART grado ≥ 3 (%)
Pacientes con algún EART	99,2	44,5	82,0	17,1
Pirexia	75,5	3,7	2,7	0
Prurito	69,0	4,5	20,7	0
Erupción cutánea	55,1	9,4	13,5	0
Escalofríos	46,5	0,4	2,7	0
Náuseas	42,9	0,8	18,9	0
Fatiga	41,2	2,9	26,1	0,9
Erupción maculopapular	30,2	8,6	8,1	0
Hipotensión	38,0	3,3	0	0
Sequedad piel	29,4	0	3,6	0
Vómitos	26,1	0,4	6,3	0
Eritema	22,9	0	0,9	0
Cefalea	21,6	0,4	2,7	0,9
SLC	20,8	0,8	0	0
Piel exfoliada	20,4	0,4	1,8	0

EART: efectos adversos relacionados con el tratamiento; SLC: síndrome de liberación de citocinas.

*Tratamiento a elección del investigador: dacarbazina, ipilimumab o pembrolizumab

Durante el tratamiento con tebentafusp se observaron fluctuaciones en los parámetros de laboratorio: parámetros

bioquímicos (aumento de transaminasas, aumento de fosfatasa alcalina) y parámetros hematológicos (hemoglobina y plaquetas grado 1-2 y linfopenia grado 3 o 4, principalmente). El 95% de los pacientes tenían metástasis hepáticas preexistentes. Hubo un 65% de pacientes que recibieron tebentafusp con aumento de ALT/AST de grado ≥ 1 y un 27% con aumento de la bilirrubina, principalmente asociadas con la extensión de la metástasis hepática. La mayoría de las elevaciones de ALT/AST de grado 3 o 4 se produjeron en las tres primeras perfusiones y mejoraron a un grado ≤ 1 en 7 días. Los EA graves por aumento de transaminasas no se consideraron relacionados con tebentafusp y no hubo EA de grado 5, ni interrupciones del tratamiento por este motivo.

Se notificaron 84 (34,3%) muertes en el estudio 202, de las que 80 (32,7%) fueron por progresión de la enfermedad, 2 (0,8%) por EA y otras 2 (0,8%) por otras causas. La mayoría de las muertes (79 pacientes, 32,2%) ocurrieron 30 días después de administrar la última dosis de tebentafusp. No se notificaron muertes por EA con tebentafusp.

En el 44,1% de los pacientes hubo interrupciones o reducciones de dosis (44,4% en la población agrupada de seguridad), en el 42,4% interrupciones de dosis (40,7% en la población agrupada), en el 7,3% reducciones de dosis (10,7% en la población agrupada). El motivo principal para la interrupción del tratamiento con tebentafusp fue por efectos adversos (EA), 34,6% en el estudio 202 (42,5% en la población agrupada de seguridad, en el 20,2% fue por retraso en la administración (19,8% en la población agrupada) y en el 68,3% fue por otros motivos (67,1% en la población agrupada). El 42,2% de los pacientes del estudio 202 interrumpieron una o más dosis. Los pacientes con al menos una interrupción de la dosis de tebentafusp tuvieron una mediana de SG más alta (32,3 meses [IC 95%: 19,1, no alcanzada]) que aquellos sin interrupciones de dosis (19,5 meses [IC 95%: 15,8, 27,4]). Los pacientes con interrupciones de dosis por EA tuvieron una mediana de SG de 20,2 meses (IC 95%: 17,4, no alcanzada), similar a la de los pacientes sin interrupciones de dosis. No se pudo calcular la mediana de SG para los pacientes con interrupciones de dosis debidas a otros motivos. También los EA fueron la principal causa de las reducciones de dosis, 77,8% y 70,5% en la población del estudio 202 y población agrupada de seguridad, respectivamente. Las causas más frecuentes para la reducción de la dosis se relacionaron con mayor frecuencia con SLC, toxicidades cutáneas agudas y anomalías en la función hepática (LFT, *liver function tests*).

En el 4% de los pacientes, las reacciones adversas llevaron a la suspensión permanente del tratamiento con tebentafusp, y la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la suspensión del tratamiento fue el SLC. En el 4,2% de los pacientes las reacciones adversas llevaron a modificar al menos una dosis de tebentafusp, siendo las reacciones adversas que requirieron la modificación de la dosis en $\geq 1\%$ de los pacientes el SLC (1,9%; grado 1-3) y la hipotensión (1,1%; grado 2-4). Aunque el protocolo del

estudio permitía reducir la dosis por toxicidad, no se recomienda en práctica clínica, debiendo suspender temporal o definitivamente el tratamiento por toxicidad, según proceda. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la pauta posológica en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron astenia (3%; grado 1-3), pirexia (2,7%; grado 1-3), ALT elevada (2,4%; grado 1-4), AST elevada (2,4%; grado 1-3), dolor abdominal (2,1%; grado 1-3) y lipasa elevada (2,1%; grado 1-3).

Las reacciones adversas de especial interés con tebentafusp son el SLC, las reacciones cutáneas agudas y los EA cardiacos, principalmente.

En el 89% de los pacientes del estudio 202 y en el 86% de todos los pacientes tratados con tebentafusp se comunicó SLC de cualquier grado, determinado según la clasificación de la ASTCT de 2019 (49), siendo la mayoría de grado 1 (11,8%/19,2%) o grado 2 (75,9%/67%), fueron de grado 3 en el 0,8%/0,02% y de grado 4 en el 0%/0,002%, respectivamente. En el 20,8% de los pacientes del estudio 202 el SLC se relacionó con tebentafusp. Los síntomas observados con mayor frecuencia en el SLC fueron escalofríos, náuseas, vómitos, astenia, hipotensión y cefalea. Los acontecimientos de grado 3 que pueden observarse asociados con el SLC son taquicardia, hipoxia, angina de pecho, fibrilación auricular y disfunción del ventrículo izquierdo. No se comunicaron muertes por SLC relacionadas con tebentafusp en el estudio 202 y en ningún paciente del grupo control que recibió dacarbazina, ipilimumab o pembrolizumab a elección del investigador, se comunicó SLC como reacción adversa. Se debe prestar especial atención al SLC tras la perfusión con tebentafusp y durante al menos 16 horas tras las tres primeras perfusiones en un centro hospitalario con acceso inmediato a medicamentos y equipos de reanimación para tratar el SLC, en base a lo observado en el estudio 202, en el que la mayoría de los pacientes experimentaron SLC después de cada una de las 3 primeras infusiones de tebentafusp, con gravedad y frecuencia decrecientes. En la mayoría de los casos (84%), el SLC comenzó el día de la infusión (mediana de 1 día) y se resolvió al día siguiente de la infusión (mediana de duración ~ 2 días). En el ensayo 202, el diagnóstico de SLC se basó en los síntomas más frecuentes: pirexia (64,9%) que ocurrió dentro de las primeras 8 a 10 horas después de la infusión de tebentafusp y llevó a la suspensión del tratamiento en el 1,2% de los casos, hipotensión (24,9%) y, con poca frecuencia, hipoxia (0,4%). Otros síntomas comunes fueron escalofríos (29%), náuseas (19,6%), vómitos (13,5%), astenia (12,2%) y cefalea (10,6%). El tratamiento del SLC fueron además del tratamiento de soporte urgente, antipiréticos (78,4%), fluidoterapia intravenosa (38%), corticosteroides (23,3%), oxigenoterapia (8,2%), vasopresores (0,8%) y tocilizumab (0,8%). En la mayoría de los casos, el SLC empezó el día de la perfusión con una mediana de tiempo hasta la remisión de 2 días. No se administró medicación profiláctica (por ejemplo, corticosteroides, antihistamínicos) antes del tratamiento. Se observó pirexia en casi todos los casos de SLC; en estos pacientes, el

aumento de la temperatura corporal se produjo generalmente en las 8 primeras horas tras la perfusión con tebentafusp. El SLC requirió suspender el tratamiento en el 1,2% de los casos. Todos los síntomas del SLC fueron reversibles. En función de la persistencia y la gravedad del SLC, se debe interrumpir o suspender el tratamiento con tebentafusp. La frecuencia y la intensidad del SLC disminuyen con infusiones adicionales.

En relación a las reacciones cutáneas agudas con la perfusión de tebentafusp, que podrían estar relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco y con la expresión de la gp100 en los melanocitos normales de la piel, consistieron principalmente en erupción, prurito, eritema y edema cutáneo. En el 91,4% de los pacientes se informaron reacciones cutáneas agudas relacionadas con tebentafusp, la mayoría fueron de grado 1 (28%) o 2 (44%) y el 21% fueron de grado 3 de gravedad, y no se observaron EA de grado 4 o 5, en el 4,4% fueron EART graves, el 2% tuvo que interrumpir alguna dosis y en el 2% se produjeron reducciones de dosis, si bien ningún paciente suspendió definitivamente el tratamiento por reacciones cutáneas agudas. Las principales reacciones cutáneas agudas fueron: erupción de cualquier grado (83%), prurito (69,0%), erupción cutánea (55,1%), erupción maculopapular (30,2%), eritema (22,9%) y exfoliación cutánea (20,4%). Las reacciones adversas de grado 3 de erupción se notificaron en el 5% de los pacientes, e incluyeron erupción cutánea (2,4%) y erupción maculopapular (1,6%). Las reacciones cutáneas agudas se produjeron normalmente después de cada una de las tres primeras perfusiones de tebentafusp, con una disminución de la frecuencia de las reacciones de grado ≥ 3 (dosis 1: 17%; dosis 2: 10%; dosis 3: 8%; dosis 4: 3%). La mediana de tiempo de inicio de las reacciones cutáneas agudas fue de 1 día y la mediana de tiempo de mejora a grado ≤ 1 fue de 6 días. Los síntomas se manifestaron principalmente unos días después de la infusión.

El tratamiento con tebentafusp no se ha estudiado en pacientes con enfermedades cardíacas clínicamente relevantes. Se han observado episodios cardíacos tales como taquicardia sinusal y arritmia en pacientes que han recibido tratamiento con tebentafusp. Sin embargo, en el estudio 202 no se observó una tendencia clínicamente significativa en el ECG y ni eventos adversos cardíacos asociados en ninguno de los brazos de tratamiento. Se han informado trastornos cardíacos (independientemente de la causalidad) en 38 (29,9%) pacientes de la fase 2 de expansión de dosis. Los eventos adversos cardíacos más frecuentes ($>1\%$ de los pacientes) relacionados con anomalías del ECG fueron taquicardia (11,8%), taquicardia sinusal (9,4%), bradicardia sinusal (3,9%), fibrilación auricular (3,1%) y taquicardia supraventricular (1,6%). No se informaron eventos adversos de Torsades de Pointes. Se notificó fibrilación auricular y taquicardia de grado 3-4 en 7 pacientes (5,5%), y todos se consideraron relacionados con el tratamiento. Los EA cardíacos llevaron a la interrupción del tratamiento en 2 pacientes; 1 debido a fibrilación auricular de grado 4 después del tratamiento del

día 1, y la otra debido a disfunción ventricular izquierda de grado 3 después del tratamiento del día 8, ambos ocurrieron en el contexto de SLC de grado 3 relacionados con el tratamiento con tebentafusp. No se informaron muertes por EA cardíacos. Hubo prolongación del QTcF a > 500 msec en 2 pacientes, que no tuvieron EA asociados. Un total de 7 pacientes (2,9%) que recibieron tebentafusp tuvieron un aumento desde el inicio en QTcF > 60 msec. Ningún paciente en el grupo de control tuvo prolongaciones del QTcF. Se debe realizar un electrocardiograma a todos los pacientes antes y después del tratamiento con tebentafusp durante las tres primeras semanas de tratamiento y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o aumenta en ≥ 60 ms con respecto al valor inicial, se debe interrumpir el tratamiento con tebentafusp y administrar tratamiento a los pacientes para todo factor precipitante subyacente. En función de la persistencia y la gravedad del episodio cardíaco y el posible SLC asociado, se debe interrumpir o suspender el tratamiento con tebentafusp.

Los pacientes con trastornos cardiovasculares preexistentes pueden presentar un riesgo mayor de secuelas asociadas al SLC y deben mantenerse bajo estrecha vigilancia. Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT después del tratamiento con tebentafusp, que aparecieron en general, después de cada una de las tres primeras perfusiones con tebentafusp, y la gravedad y la frecuencia disminuyeron con el tiempo. La mayoría de los síntomas remitió sin necesidad de corticosteroides sistémicos y sin dejar secuelas a largo plazo.

Durante el primer mes de tratamiento con tebentafusp, la presión arterial diastólica (PAD) media disminuyó 15 mmHg y la presión arterial sistólica (PAS) media disminuyó 20 mmHg.

No se han realizado estudios de interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad con tebentafusp. Se debe controlar la toxicidad y/o las concentraciones del fármaco en los pacientes que reciben sustratos CYP450 concomitantes, en particular, aquellos con un margen terapéutico estrecho.

Immunogenicidad

Se detectaron anticuerpos antifármaco (AAF) contra tebentafusp surgidos durante el tratamiento en el 33% y el 28,6% de los pacientes que recibieron tebentafusp en todas las dosis en los estudios 102 y 202, respectivamente. La mediana de tiempo de inicio de la formación de AAF fue de 6 a 9 semanas después de iniciar el tratamiento con tebentafusp (45).

No se demostró ningún efecto de los AAF sobre la seguridad o la eficacia del tebentafusp, aunque el pequeño número de pacientes que presentaron títulos altos de AAF impide extraer conclusiones sólidas sobre su efecto clínico (45).

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional y que esto permitirá una rápida identificación de nueva información de seguridad.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Una limitación es no disponer por el momento, del análisis final de SG, si bien, el primer análisis intermedio de SG del estudio 202 se consideró maduro con el 40% de eventos de SG observado después de una mediana de seguimiento de 14,1 meses (fecha corte de datos de 13 de octubre de 2020) y los datos actualizados de SG con aproximadamente 8 meses más de seguimiento (fecha de corte de 12 de agosto de 2021), se proporcionaron con el 50,4% y 62,7% de eventos en el brazo experimental y control, respectivamente. Sin embargo, el análisis actualizado de SG se realizó después de que los pacientes del brazo control cruzaran al brazo de tebentafusp, lo que dificultará la interpretación de los resultados finales de SG. Por otra parte, el tratamiento posterior a la progresión sólo lo recibió un grupo reducido de pacientes, que no reflejaría la práctica clínica y podría influir en los resultados finales de SG. Los resultados de la variable secundaria SLP se consideran maduros. La diferencia del beneficio en SG respecto a la SLP y a las TRO resulta atípica en el contexto de ensayos previos sobre melanoma (47), si bien, este patrón de respuesta también se ha observado con otras inmunoterapias.

Tebentafusp ha mostrado ser eficaz en MU, en términos de SG, si bien, deberá confirmarse en el análisis final.

Por otra parte, los análisis realizados en la población RASH se consideran exploratorios y sujeto a sesgos, ya que los resultados no pueden interpretarse como un efecto causal del tratamiento, al ser la erupción cutánea una reacción adversa posterior a la aleatorización.

En relación al diseño del estudio, se trata de un estudio abierto con riesgo de sesgo, sin haber planificado inicialmente una evaluación por un comité radiológico independiente y ciego (BIRC) que podría haber reducido el riesgo de este tipo de diseño. Sin embargo, al ser la SG la variable principal no es tan relevante.

El comparador del estudio (dacarbazina, ipilimumab o pembrolizumab a elección del investigador) se considera adecuado, en línea con el tratamiento que recibían los pacientes para el MU en el momento en el que se inició el estudio, para el que no había un tratamiento estándar ni ninguno autorizado en la UE, si bien, podía haberse incluido en el grupo control la combinación de ipilimumab con nivolumab. Los resultados del brazo de control parecen estar impulsados por los obtenidos con pembrolizumab al ser el tratamiento elegido por el investigador para el 81,8% de los pacientes, frente al 12,7% con ipilimumab y el 5,6% con dacarbazina.

Otra limitación hace referencia al sistema de calificación del SLC, que fue retrospectivo, aunque no parece que haya tenido impacto en los resultados de los estudios.

Quedan pendientes una serie de aspectos relacionados con el uso apropiado de tebentafusp, incluido el régimen óptimo y la duración del tratamiento (actualmente, los pacientes que obtienen beneficio con tebentafusp continúan con el régimen semanal de forma indefinida).

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO de magnitud de beneficio clínico (ESMO-MCBS v.1.1) (50) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Esta herramienta estandarizada y validada estratifica la magnitud del beneficio clínico aportado por un fármaco oncológico dirigido a tumores sólidos, otorgando una puntuación en terapias de mayor a menor beneficio; A,B,C, en terapias curativas, y de 1 a 5 en terapias no curativas, considerando los niveles 4 y 5 de esta última escala de un sustancial beneficio clínico. Esta escala contempla ajustar la graduación al beneficio clínico observado teniendo en cuenta los datos de toxicidad y/o calidad de vida.

De acuerdo con la escala ESMO-MCBS v1.1, y teniendo en cuenta los resultados de ensayo pivotal (46), utilizando el formulario 2a versión 1.1 para terapias que probablemente no sean curativas y con SG como variable primaria de eficacia, tebentafusp obtiene una puntuación de "4" (51), que se corresponde con una magnitud sustancial de beneficio clínico. Se observó un beneficio estadísticamente significativo y relevante en la SG (variable principal) con tebentafusp respecto al tratamiento de elección del investigador (mediana de 21,7 vs. 16 meses HR = 0,51, $p < 0,0001$), tasa de SG a 1 año del 73% con tebentafusp en comparación con el 59% con la terapia de control. Aunque la escala ESMO-MCBS en su formulario 2a no tiene en cuenta el ajuste de la puntuación por los efectos adversos y la calidad de vida, hay que tener en cuenta que hay un 27% más de toxicidad grado 3 o superior asociado a tebentafusp.

Evaluaciones por otros organismos

La U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó en enero de 2022 tebentafusp-tebn en pacientes adultos con melanoma uveal metastásico y HLA-A*02:01 positivo. La FDA realizó una evaluación prioritaria y acelerada (52).

La actualización de las recomendaciones de la Sociedad americana de oncología médica (ASCO) (53) para el tratamiento del melanoma sistémico aborda tebentafusp como una nueva opción de tratamiento en pacientes con MUm con HLA-A*02:01 positivo, que no hayan sido tratados previamente; para los demás pacientes con MU, no hay recomendaciones de terapia sistémica específica.

El National Comprehensive Cancer Network (NCCN v2.2022) ha incluido tebentafusp como tratamiento de elección en primera línea en pacientes con MUm con HLA-A*02:01 positivo que no hayan sido tratados previamente (54).

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (55) no recomienda la financiación de tebentafusp para el tratamiento del MU no reseccable o metastásico positivo para HLA-A*02:01 en adultos, por motivos económicos, si bien, esta decisión no afecta al tratamiento con tebentafusp que autorizó el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (*National Healthcare System*, NHS) antes de que se publicara el informe. El NHS considera tebentafusp en primera línea o posterior del MU en el entorno paliativo para pacientes con MU metastásico o no reseccable con HLA-A*02:01 positivo y ECOG de 0 o 1, a través del programa de acceso MAP y se proporciona de forma gratuita a través de *Clinigen Healthcare Ltd*. El paciente debe estar registrado en el Programa de pacientes del Grupo Clinigen (56). Tebentafusp no está recomendado en el *Cancer Drugs Fund*, por no cumplir los criterios para su inclusión. Se ha propuesto una revisión a los 3 años de publicada la resolución. Ipilimumab fue autorizado por el NICE para su uso en melanoma de forma genérica.

El Instituto austriaco de salud (AIHTA, *Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH*) recomienda tebentafusp (Kimtrak®) como monoterapia en pacientes con MU irreseccable o metastásico con antígeno leucocitario humano (HLA) A*02:01 positivo si bien el beneficio por el momento es incierto (57).

El IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) alemán ha autorizado tebentafusp tras la evaluación del alcance del beneficio adicional por G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) (58).

El *Scottish Consensus Statement Group* (SCSG) ha publicado una guía de consenso para la vigilancia del MUM en Escocia, aprobada por el *National Services Division of Scotland*, que supervisa y financia el *Scottish Ocular Oncology Service* (Servicio Escocés de Oncología Ocular) (59).

La evaluación de la agencia canadiense *Canada's Drugs and Health Technology Agency* (CADTH) recomienda que tebentafusp la financiación para el tratamiento del melanoma uveal irreseccable o metastásico en pacientes adultos cuyo cáncer no pueda extirparse mediante cirugía o se haya extendido y con el gen HLA-*02:01 positivo, sin comorbilidades importantes, con buen estado funcional y el cáncer en el sistema nervioso central debe estar controlado o que no haya propagación del cáncer al cerebro (60).

Tebentafusp está bajo revisión regulatoria para el tratamiento del melanoma uveal metastásico en el Reino Unido, Australia y Canadá (61).

Evaluación económica

Tras realizar una búsqueda de evaluaciones económicas publicadas en las bases de datos MEDLINE, Embase, National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) technology appraisal, TUFTS Cost

Effectiveness Analysis (CEA) registry e Institute for Clinical and Economic Review (ICER) a fecha 2 de diciembre de 2022, no se ha encontrado ninguna evaluación económica publicada.

Antes de evaluar tebentafusp en monoterapia para el tratamiento del melanoma uveal irreseccable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA)-A*02:01 positivo, se han descrito en la tabla 3 y 4 del anexo los costes de tebentafusp y los esquemas más utilizados actualmente en esta indicación. A fecha de elaboración de este informe, tebentafusp no está comercializado en España, por lo que se ha usado como precio para esta evaluación económica el precio publicado por Alemania (62). Para el cálculo de los medicamentos que se dosifican por kg de peso, se ha tomado como referencia un paciente estándar de 70 kg. Para los que se dosifican por superficie corporal, se toma como referencia un paciente estándar de 1,7 m².

Dado que los tratamientos sistémicos utilizados como comparadores en el ensayo IMCgp100-202 no tienen autorización específica para el tratamiento de los pacientes con melanoma uveal, no existen ensayos clínicos de los tratamientos sistémicos utilizados como comparadores en el ensayo IMCgp100-202 y, por tanto, no es posible realizar una comparación indirecta.

Tampoco es posible estimar el coste completo del tratamiento en el ensayo clínico, ya que la duración del tratamiento no ha sido establecida, al tener que continuarse el tratamiento mientras el paciente obtenga beneficio clínico y no haya toxicidad inaceptable.

Para llevar a cabo la evaluación económica, se han considerado los datos de eficacia (media de supervivencia global) del ensayo pivotal IMCgp100-202 y el coste de tratamiento tanto de tebentafusp (basado en la media de meses de tratamiento) como de los comparadores (basado en el tiempo hasta progresión). Para estos cálculos se ha tenido en cuenta el coste de la prueba de genotipado del HLA, utilizando la media de varios precios públicos todos ellos actualizados a 1 de enero de 2022 (63, 64, 65).

Para el cálculo de tratamiento del grupo control, se ha llevado a cabo una media ponderada de costes asumiendo el número total de pacientes que recibieron tratamiento a criterio del investigador (91, 13 y 7 pacientes recibieron pembrolizumab, ipilimumab y dacarbazina respectivamente) en el ensayo pivotal IMCgp100-202.

Teniendo en cuenta los costes de los medicamentos, las medias de duración de tratamiento del ensayo pivotal 202 así como la eficacia incremental, en términos de SG (variable primaria) y SLP (variable secundaria), de tebentafusp frente a pembrolizumab, ipilimumab y dacarbazina, el coste eficacia incremental estimado de acuerdo a los datos de supervivencia en el estudio IMCgp100-202 es de 519.455,35€ por cada año de SG ganado, si se utiliza tebentafusp en vez de pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina. La ratio coste-eficacia

incremental (RCEI) por un paciente más libre de progresión costará 7.402.238,70€. Estos resultados se pueden ver en la tabla 5. No se asumen diferencias en efectos adversos (aunque estas son desfavorables a tebentafusp vs. control).

Si consideramos los costes añadidos de la administración de tebentafusp durante las 3 primeras infusiones en un entorno hospitalario que conllevaría ingreso y monitorización durante al menos 16 horas, utilizando la media de precios públicos actualizado a enero 2022 (65), el coste en función de la media de duración de tratamiento pasaría a costar 296.968,94 €. La RCEI de añadir tebentafusp sería de 7.453.607,70 € por cada año de vida libre de progresión ganado y de 523.060,19€ por cada año de SG ganado, si se utiliza tebentafusp en vez de pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina. Estos resultados se muestran en la tabla 6.

Estimación de impacto presupuestario

La población española según censo INE a fecha de 1 de enero de 2022 es de 47.432.805 habitantes, siendo la población adulta (de 18 a 100 años) de 39.154.892 habitantes (66). Según datos publicados por ORPHANET en enero de 2022, la prevalencia en Europa de melanoma uveal es de 1-9 casos/100.000 habitantes (67). Según el estudio del MU en el momento de su diagnóstico, entre el 5 al 44% de los pacientes desarrollarán enfermedad metastásica dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico (22). De éstos, se estima que un 51,4% de los pacientes presentará antígeno leucocitario humano (HLA)-A*02:01 positivo (68). En la tabla 7 se detallan las estimaciones realizadas para el cálculo de la población diana.

Al no disponer actualmente de ningún tratamiento sistémico específicamente aprobado para el MUm y teniendo en cuenta que la media de duración de tratamiento y la mediana de SLP es inferior a 12 meses, el impacto presupuestario se ha realizado asumiendo que el 100% de los pacientes se tratarían con tebentafusp en el escenario potencial (tabla 8). Con estos datos y los costes reflejados en la tabla 4, el resultado de incorporar tebentafusp al sistema produce un impacto de 13.645.423,64 € /año aproximadamente como muestra la tabla 9. Se ha tenido en cuenta en el escenario potencial el coste de la prueba de genotipado del HLA (aproximadamente 100€) en aquellos pacientes con melanoma uveal irrecable o metastásico susceptibles de recibir tratamiento con tebentafusp, según las estimaciones descritas en la tabla 6 (aproximadamente 106 pacientes) así como el coste hospitalización/día que se requerirá para las tres primeras infusiones de tebentafusp.

DISCUSIÓN

Hasta la autorización de tebentafusp no había un tratamiento autorizado que hubiera mejorado la supervivencia en pacientes con MU avanzado positivo para HLA-A*02:01. La mayoría de los tratamientos sistémicos utilizados hasta ahora han sido extrapolaciones de la

experiencia en melanoma cutáneo (pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab, y la quimioterapia con dacarbazina para aquellos que no pueden recibir inmunoterapia) (1, 54), si bien, su efecto es limitado. La quimioterapia con dacarbazina o fotemustina había mostrado tasas de respuestas del 0 al 15% (42), los anti-CTLA-4 tasas de respuesta entre el 0% y el 5% (69), medianas de SLP de 2 a 4 meses y medianas de SG < 13 meses (54) y la mayoría de los pacientes que respondían al tratamiento con inhibidores de PD-1 y PD-L1 (ICI) solo lograban RP con durabilidad del beneficio terapéutico limitada. La inmunoterapia ha mostrado mayor SG y tasa de supervivencia al año que la quimioterapia (70, 71). Otros estudios no hallaron evidencia de mayor SG para ninguno de los tratamientos utilizados en MUm (quimioterapia convencional o combinada con inmunoterapia, quimioembolización transarterial (TACE), ICI, inmuoembolización, inmunosupresión, etc.) (25).

Tebentafusp (medicamento huérfano) ha sido autorizado en el MU irrecable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA)-A*02:01 positivo, en base a los resultados del ensayo clínico pivotal 202 de fase III, aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico que compara tebentafusp en monoterapia con el tratamiento de elección del investigador (grupo de control: pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina) en pacientes sin tratamiento previo (43). El análisis jerarquizado y el diseño estadístico del estudio se consideran adecuados, y aunque se trata de un estudio abierto sujeto a sesgos, el diferente perfil de seguridad de los fármacos administrados y el diferente régimen posológico, probablemente habría desmascarado el estudio. La elección del grupo de comparación se considera aceptable dado que no había un estándar de tratamiento eficaz para los pacientes con MUm ni terapias aprobadas específicamente en el momento de iniciarse el estudio, la combinación de nivolumab con ipilimumab no se incluyó entre las opciones del brazo de control, que hasta ese momento también era una opción de tratamiento en pacientes con opciones limitadas, aunque tampoco estaba autorizada en MU. El tamaño de la muestra puede considerarse adecuado dado la rareza de la enfermedad. Para que tebentafusp reconozca y se una a las células cancerosas que expresan gp100, estas células también deben expresar un tipo específico de antígeno leucocitario humano (HLA), llamado HLA-A*02:01.

La mediana de duración del tratamiento con tebentafusp en los 245 pacientes (20/60/68 mcg) del estudio 202 fue de 23,14 semanas (rango, 0,1-145,1) a fecha de corte de datos de 13 de octubre de 2020. El 31,0% de los pacientes recibieron tebentafusp entre 12 y < 24 semanas, el 11,0% entre 36 y < 48 semanas, el 10,2% entre 48 y < 72 semanas y el 4,5% \geq 96 semanas.

En comparación con el tratamiento a elección del investigador (pembrolizumab, ipilimumab, dacarbazina) del estudio 202, el número medio de ciclos completos y la duración media del tratamiento fueron mayores con tebentafusp. La intensidad de la dosis fue igual. Sin

embargo, es importante tener en cuenta que para ipilimumab la duración del tratamiento fue de hasta 4 ciclos de 3 semanas, lo que puede tener un impacto en la mediana de la duración del tratamiento y el número de ciclos recibidos. Este mayor número de ciclos en el brazo de tebentafusp también puede explicarse por el mayor porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento más allá de la progresión que en el brazo experimental (27,8% frente al 11,9% en los brazos de tebentafusp y en la población agrupada de seguridad, respectivamente).

La variable principal de eficacia del estudio pivotal 202 fue la SG, considerada la variable de mayor relevancia clínica en este grupo de pacientes con una supervivencia media esperada en torno al año. La SG se evaluó en la población ITT y en la población que manifestó erupción cutánea como reacción adversa en la primera semana tras la administración del tratamiento del estudio, sin embargo, es una variable de difícil interpretación. Aunque están pendientes los resultados finales de SG, los resultados del análisis intermedio mostraron un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante de tebentafusp frente al tratamiento del brazo control en la población ITT, tras una mediana de seguimiento de 14,1 meses (fecha corte de datos de 13 de octubre de 2020) y aproximadamente el 40% de eventos de SG, la mediana de SG fue de 21,7 vs. 16 meses, respectivamente (HR 0,51 (IC 95%: 0,37, 0,71), $p < 0,0001$). La SG a 1 año fue significativamente mayor en el grupo de tebentafusp frente al grupo de control (73,2 vs. 58,5%). Los datos actualizados con aproximadamente 8 meses más de seguimiento (fecha de corte de datos de 12 de agosto 2021 y una mediana de duración del seguimiento de 22,4 meses) cuando se habían observado aproximadamente el 54% de eventos de SG, también fueron favorables al brazo de tebentafusp (HR 0,58; IC 95%: 0,44, 0,77) en la población ITT (43), sin embargo, este análisis se realizó después de que los pacientes del brazo control cruzaran al brazo de tebentafusp y el cruce se produjo cuando los datos de SG no eran todavía maduros, lo que dificultará la interpretación de los resultados finales. En general, el beneficio de SG con tebentafusp se observó en diferentes subgrupos: sexo, edad < 65 vs. ≥ 65 años, pacientes sin tratamiento sistémico previo y pacientes con lesión metastásica ≤ 3 cm. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían una lesión metastásica de ≤ 3 cm (55%) y un tercio (36,5%) de los pacientes tenía una lesión metastásica más grande de 3,1-8 cm. Esto parece indicar que la carga de enfermedad en los pacientes del estudio fue considerable, pero estuvo bien equilibrada entre los brazos de tratamiento. Los datos de subgrupos de dacarbazina e ipilimumab proceden de un número muy reducido de pacientes, por lo que este análisis por comparadores carece de fiabilidad para ser considerado en la práctica clínica. En cuanto a las posibles diferencias según niveles de LDH, al tratarse de una observación de plausibilidad biológica dudosa y en un solo estudio, por el momento no es posible sacar conclusiones al respecto.

Los resultados favorables de SG con tebentafusp en primera línea del MUm están en línea con los resultados

del estudio 102 de tebentafusp en líneas posteriores de tratamiento, mediana de SG para tebentafusp de 16,8 meses (IC 95%: 12,9, 21,3) después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 20 meses y el 54,3% de eventos ($n=127$) (43) en comparación con los controles históricos con los que se han informado medianas de supervivencia de ≤ 12 meses (25, 26). En este estudio, la tasa de beneficio clínico (TBC=RC+RP+EE ≥ 24 semanas) fue del 22,8% y la DR fue de 8,7 meses (IC 95%: 5,6, 24,5) (43). Un 88% de los pacientes habían recibido inmunoterapia previa y el 89% un anti-PD-L1.

Las variables secundarias de eficacia del estudio 202 se consideran adecuadas y confirman los resultados de la variable principal, con excepción de la tasa de respuestas que fue baja. Los resultados de SLP, considerados datos maduros (cerca del 80% de eventos y mediana de seguimiento de ~11 meses) no fueron clínicamente significativos, con una diferencia de tan solo 0,4 meses entre los brazos de tratamiento, a favor de tebentafusp (mediana 3,3 vs. 2,9 meses) y si estadísticamente significativos (HR 0,73; IC 95%: 0,58, 0,94; $p = 0,0139$). La tasa de SLP a 1 año fue del 14,1% frente a 6,2% en el brazo de tebentafusp y control, respectivamente. Los análisis de sensibilidad fueron consistentes con los del análisis intermedio (43). En el estudio 101, en pacientes con MUm que habían recibido tratamiento previo, la mediana de SLP fue de 2,8 meses (IC 95%: 2,0, 3,7) después de una mediana de seguimiento de 25,8 meses y el 92% de eventos (43), resultados en línea con los del estudio pivotal en primera línea. En cuanto a otras variables secundarias del estudio 202, en el brazo de tebentafusp, la BOR fue de 1 paciente con RC y 25 pacientes con RP (9,9%); mientras que 52 pacientes (20,6%) presentaron EE como mejor respuesta y en el brazo de elección del investigador no hubo RC; 6 (4,8%) pacientes con RP y 16 (12,7%) con EE. La TRO fue mayor en el brazo de tebentafusp en comparación con el brazo de control (10,3% frente a 4,8%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (43). Como ya se ha comentado, los resultados favorables de tebentafusp en SG no se correspondieron con tasas de respuestas altas, por lo que probablemente este beneficio en supervivencia no se deba a la reducción del tumor, sino a que las evaluaciones RECIST tradicionales puede que no reflejen suficientemente la respuesta del tumor a tebentafusp. Este efecto se vio reflejado en un análisis exploratorio preespecificado, donde los pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad como la mejor respuesta antes del día 100, tebentafusp se asoció con una mediana de duración estimada de la supervivencia general de 15,3 meses (IC del 95 %, 12,0 a no alcanzado), en comparación con 6,5 meses (IC del 95 %, 4,9 a 13,4) en el grupo de control (razón de riesgo de muerte, 0,43; IC del 95 %, 0,27 a 0,68) (46).

La tasa de control de la enfermedad (TCE=RC + PR + EE ≥ 24 semanas) favoreció al brazo de tebentafusp en comparación con el brazo elegido por el investigador, con tasas del 30,9% y del 17,5%, respectivamente. En los pacientes con respuesta al tratamiento (RC o RP), la DR

fue de 9,9 vs. 9,7 meses; los datos actualizados (12 de agosto de 2021) con el 61,5% de eventos en el brazo de tebentafusp y el 66,7% en el brazo control, la mediana de DR se mantuvo sin cambios para ambos brazos de tratamiento. El tiempo de respuesta (TTR) fue más corto en el brazo de tebentafusp en comparación con el brazo de control (2,9 meses frente a 4,1 meses); sin embargo, el tamaño de la muestra de los que respondieron es limitado (n = 29, 23 en el brazo de tebentafusp y 6 en el brazo de elección del investigador), por lo que estos datos deben interpretarse con cautela. También se evaluó el tiempo hasta la segunda progresión de la enfermedad como variable exploratoria, siendo similar entre los brazos de tebentafusp y control (mediana de 9,2 y 8,3 meses, respectivamente). Para los pacientes que recibieron otra terapia para el MU después de la progresión inicial, los eventos de SLP2 que contribuyeron al análisis fueron principalmente muertes. El 43% de los pacientes recibieron una terapia sistémica posterior; menor a lo que se esperaría en práctica clínica.

Los resultados del brazo de la terapia de elección del investigador del estudio 202 fueron mejores que los reportados en la literatura (46, 72), si bien, se permitió recibir tebentafusp mientras el paciente tuviera beneficio clínico en ausencia de toxicidades inaceptables más allá de la progresión según criterios RECIST 1.1. Aproximadamente el 40% de los pacientes tratados en el grupo de tebentafusp continuaron el tratamiento más allá de la progresión (109 (43,3%) pacientes en el brazo experimental y 18 (14,3%) en el brazo control). Los pacientes que progresan con tebentafusp, mejoran la SG con terapias posteriores con ICI, si bien, hubo mayor número de pacientes que recibieron tratamientos posteriores para el MU en el brazo de tebentafusp en comparación con el brazo de control (39,3% frente a 32,0%).

Las características demográficas y de la enfermedad basales en el estudio 202, presentaron desequilibrios entre los brazos de tratamiento. El estado funcional ECOG fue de 0 en el 76,2% vs. 67,5% en el brazo de tebentafusp y control, respectivamente y ECOG de 1 en el 19,4% y 24,6%, respectivamente, diferencia relevante si se tiene en cuenta que el ECOG PS es un factor pronóstico conocido e importante en pacientes con cáncer. La LDH basal media fue mayor en el brazo de tebentafusp, pero los pacientes se estratificaron según $LDH \leq$ o $>$ ULN 250 U/L, que estuvo equilibrado entre los brazos de tratamiento. La LDH es un indicador pronóstico validado en el melanoma cutáneo, y aunque se desconoce su papel en la estratificación del riesgo de MUm, la evidencia sugiere que el nivel de LDH en el momento del diagnóstico tiene un impacto significativo en el pronóstico de la MUm (26). En cuanto a las desviaciones importantes del protocolo, fueron más frecuentes en el brazo de tebentafusp, si bien, no se consideró que hubieran tenido un impacto importante en la interpretación general de los resultados del estudio.

Respecto a la seguridad de tebentafusp, los datos proceden de 372 pacientes, 245 del estudio pivotal 202 y 127 del estudio 102 que recibieron al menos una dosis de tebentafusp con el régimen de dosificación propuesto (43), que se puede considerar adecuado para caracterizar el perfil de seguridad de tebentafusp teniendo en cuenta la baja incidencia de MU.

Los resultados de la población evaluada en el estudio pivotal muestran una toxicidad importante con tebentafusp, con mayor EA (100 vs. 94,6%), EART (99,2 vs. 88%), EA de grado \geq 3 (54,3 vs. 36%), EART de grado \geq 3 (44,5 vs. 17,1%), EA graves (28,2 vs. 23,4%) y EART graves (22 vs. 7%) con tebentafusp (n=245) que con dacarbazina, ipilimumab o pembrolizumab (tratamiento del grupo control, n=111) (43). En el grupo de tebentafusp los EA fueron más frecuentes en los 3 primeros ciclos de tratamiento y disminuyeron con el tiempo. No se comunicaron EART de grado 5, en ninguno de los brazos de tratamiento. En el 2 vs. 4,5% se suspendió el tratamiento por EART, en el 18 vs. 20,7% se suspendió alguna dosis por EART en el brazo de tebentafusp y control, respectivamente. Las interrupciones del tratamiento con tebentafusp parece que no interfieren negativamente con la respuesta al tratamiento y pueden realizarse como se hizo en el ensayo clínico (hasta 2 semanas consecutivas). Las reacciones adversas con tebentafusp son diferentes a las de la quimioterapia y los ICI. Los EA más frecuentes con tebentafusp fueron el SLC y la toxicidad cutánea aguda. Hubo pocos casos de SLC de grado 4 y se resolvieron pocos días después de la perfusión y la frecuencia e intensidad disminuyeron después de las tres primeras administraciones. Las suspensiones del tratamiento, reducciones e interrupciones de dosis de tebentafusp por SLC se pueden considerar dentro del rango de lo esperado en MUm. Las reacciones cutáneas agudas fueron de grado 1-3 y los síntomas se manifestaron principalmente pocos días después de la infusión, no se observaron EA de grado 4 o 5 y la frecuencia de EA graves fue baja. Hubo mayor número de hospitalizaciones por EA en el grupo de tebentafusp en comparación con el brazo control (40,5 vs. 21,4%). Solo hubo reducción de dosis en 2 pacientes, datos insuficientes para su evaluación, por ello no se recomiendan reducciones de dosis, por tanto, las reacciones adversas con tebentafusp deben manejarse con retrasos en la administración o suspensión del tratamiento. No se dispone de información en mujeres embarazadas o lactantes ni en pacientes con patología cardíaca clínicamente significativa. Hasta en el 30% de los pacientes se comunicaron trastornos cardíacos, que podrían estar relacionados con el SLC. Hubo un paciente con disfunción ventricular izquierda (FEVI) e infarto de miocardio cuyo fallecimiento se consideró relacionado con la progresión de la enfermedad. Aunque no se registraron eventos cardíacos en los pacientes con prolongaciones de QTcF en el estudio pivotal, existe un riesgo aumentado en pacientes que reciben medicamentos concomitantes con probabilidad de prolongación de QTcF.

El menor número de ciclos administrados en el brazo de elección del investigador en el estudio 202 no se debió únicamente a ipilimumab (limitado a 4 ciclos según la ficha técnica), también los pacientes que recibieron dacarbazina o pembrolizumab recibieron menor número de ciclos que los programados.

Aproximadamente un 30% de los pacientes del estudio 202 desarrollaron anticuerpos anti-tebentafusp, con un efecto mínimo sobre la concentración de tebentafusp y sin efecto aparente sobre la SG o riesgo de reacciones de hipersensibilidad, aunque por el momento, los datos disponibles no permiten extraer conclusiones del impacto de los anticuerpos anti-tebentafusp sobre la eficacia y seguridad de tebentafusp. Aún no se ha determinado si los anticuerpos neutralizan el efecto de tebentafusp.

Los agentes citotóxicos más utilizados en MU hasta entonces eran dacarbazina y fotemustina. También se han utilizado otros citotóxicos en monoterapia o en combinación, con los que en general, no se han observado tasas de respuesta o estas han sido bajas (54), y con medianas de SLP y SG < 7 meses y < 15 meses, respectivamente (54). Con terapias dirigidas (aflibercept, bevacizumab, cabozantinib, imatinib, selumetinib, sorafenib, sunitinib, trametinib, entre otros) también se han obtenido pobres resultados (54). Los metaanálisis y revisiones sistemáticas realizadas con terapia dirigida no han mostrado mejores resultados que la quimioterapia convencional (54, 73).

Respecto a los ICI, se han publicado resultados de estudios prospectivos y de ensayos de fase I y II en MUm con agentes anti-CTLA-4 (ipilimumab y tremelimumab), agentes anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, la combinación de nivolumab/ipilimumab o avelumab) (54), con tamaño de muestra muy reducido, muy heterogéneos, diferente diseño y metodología, diferentes dosis y regímenes posológicos y se han realizado mayoritariamente en pacientes que anteriormente recibieron otros tratamientos sistémicos para el MUm.

Un ensayo del grupo alemán DeCOG con ipilimumab a dosis de 3 mg/kg en una población mayoritariamente pretratada mostró SG de 6,8 meses (IC 95%, 3,7-8,1) (74). En otro estudio llevado a cabo por el grupo español GEM con ipilimumab a la dosis de 10 mg/kg en primera línea de tratamiento, la mediana de SG fue de 10 meses con el 48,5% de los pacientes vivos al año y hasta un 25% de los pacientes seguían vivos a los 2 años de iniciar el tratamiento, si bien, a costa de una mayor toxicidad (69). Las opciones distintas a las basadas en ipilimumab (solo o en combinación) son muy limitadas en la progresión. En un estudio de fase II de 11 pacientes con MU que recibieron tremelimumab mostró una mediana de SLP de 2,9 meses y una mediana de SG de 12,8 meses (75). Los metaanálisis realizados concluyen que con la terapia sistémica anti-CTLA-4 se obtienen resultados similares o peores que con la quimioterapia convencional (25, 42). Nivolumab en un estudio en MUm de 14 pacientes obtuvo una TRO del 7,1% y la mediana de SLP y SG fue de 10 y 60 semanas,

respectivamente (76). En otro estudio multicéntrico nivolumab mostró una TRO del 18% en 17 pacientes con MUm y mediana de SLP y SG de 5,8 meses y 10,5 meses, respectivamente (77). Con pembrolizumab en un estudio de fase II de un solo brazo, la mediana de SLP fue de 11 meses (78), en otro estudio prospectivo de un solo brazo, en los pacientes con MUm la mediana de la SLP fue de 3,8 meses (79), y otro fue de 4,5 meses (18 semanas) y la mediana de SG de 11,5 meses (46 semanas) (80). No hubo pacientes con RC.

El ensayo GEM-1402, de fase II, multicéntrico, abierto, de un solo brazo realizado por el Grupo Español Multidisciplinario de Melanoma (GEM), tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la combinación nivolumab+ipilimumab como terapia de primera línea en pacientes con MUm no candidatos a resección hepática (81). Los pacientes recibieron nivolumab 1 mg/kg en combinación con ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas en cuatro dosis (ciclos 1 y 2, cada ciclo = 6 semanas). Posteriormente, los pacientes recibieron nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas (ciclo 3 y posteriores, cada ciclo = 6 semanas). El tratamiento continuó hasta la progresión clínica u objetiva de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento del paciente. Se permitió el tratamiento más allá de la progresión inicial de la enfermedad a criterio del investigador. Se incluyeron 52 pacientes con una mediana de edad de 59 años (rango, 26-84 años). El 78,8%, el 56% y el 32% de los pacientes tenían M1 hepático, M1 extrahepático y LDH elevada, respectivamente. Tras el tratamiento, el 51,9% de los pacientes presentaban enfermedad estable que se mantuvo durante una mediana de 3,8 meses. Con la combinación nivolumab+ipilimumab se obtuvo una TRO del 11,5% (1 RC y 5 RP) mientras que en el estudio 202 fue del 9% (1 RC y 25 RP) con tebentafusp y del 5% (0 RC y 6 RP) en el grupo control. Todas las respuestas se dieron en los 9 primeros meses del inicio del tratamiento y se mantuvieron durante una mediana de 15,6 meses. La TCE fue de 63,5% (IC 95%: 50,4 a 76,5). La mediana de SG fue de 12,7 meses (IC 95%: 7,1 a 18,3) mientras que en el estudio 202 fue de 21,7 meses con tebentafusp y 16 meses en el grupo control. El criterio principal de valoración fue la SG a los 12 meses, que fue del 51,9% (IC 95%: 38,3 a 65,5). La tasa de SG a 24 meses fue del 26,4% (IC 95%: 14,2 a 38,6). La mediana de SLP fue de 3 meses (IC 95%: 2 a 4,1) con la combinación de nivolumab+ipilimumab y en el estudio 202 fue de 3,3 meses con tebentafusp y de 2,9 meses en el grupo control. La SLP estuvo influenciada por valores más altos de LDH. La base de datos se bloqueó el 9 de julio de 2019, con una mediana de seguimiento de 13,4 meses (rango, 0,8-35,2 meses). Treinta y tres pacientes completaron los dos primeros ciclos de tratamiento con nivolumab+ipilimumab, mientras que 33 y 6 pacientes tuvieron retrasos en el tratamiento y omisión de al menos una dosis, respectivamente. Los modelos de regresión logística para el análisis univariante de la respuesta al tratamiento y las variables clínicamente significativas no mostraron resultados concluyentes y, por lo tanto, el

análisis multivariante no fue factible (81). En este estudio, el 54% de los pacientes tratados en primera línea recibieron un tratamiento de segunda línea. La población del estudio con la combinación de nivolumab e ipilimumab presentaba mejores factores pronósticos que la del estudio 202 (es decir, mejor estado funcional, metástasis hepáticas más pequeñas, más enfermedad extrahepática únicamente y mayor porcentaje de pacientes con LDH y fosfatasa alcalina normales). El perfil de seguridad de la combinación estuvo en línea con el previo conocido, manejándose con retrasos o suspensiones de dosis. Todos los pacientes tuvieron EA y en 49/52 pacientes EART, siendo los eventos relacionados con la piel los más frecuentes (61,5%), seguidos de astenia (57,7%) y EA hepáticos (36,5%) y en el 28,8% diarrea relacionada con el tratamiento. Se informaron EART de grado ≥ 3 en 30 pacientes (57,7%). Entre los 56 EA graves, 30 se relacionaron con el tratamiento y 23 se resolvieron o mejoraron con el tiempo. Los EART graves más frecuentes incluyeron fiebre, EA hepáticos y diarrea. Las muertes relacionadas con el tratamiento incluyeron un paciente con tiroiditis y otro con síndrome de Guillain-Barré (81). Otros estudios retrospectivos con diferentes combinaciones de agentes inmunoterápicos han obtenido resultados similares (71, 82, 83) también con tasas más altas de EA. La inhibición combinada con ICI parece mejorar modestamente los resultados para el MUm según ensayos clínicos de un solo grupo y series retrospectivas (72, 81, 83), sin embargo, no ha proporcionado la misma magnitud de beneficio observado en el melanoma cutáneo metastásico (84).

En un estudio multicéntrico retrospectivo en 178 pacientes con MUm que incluyó dos cohortes (85), la cohorte A de 55 pacientes con solo metástasis hepáticas y la cohorte B de 123 pacientes con metástasis tanto hepáticas como de otro tipo, 94 pacientes (cohorte A, n = 34; cohorte B, n = 60) recibieron tratamiento combinado con anti-PD-1 y anti-CTLA-4. El 31,2% de los pacientes desarrollaron EA graves y no hubo diferencias entre las cohortes A y B. Toda la cohorte mostró una mediana de SLP de 2,8 meses (cohorte A, 2,4 meses frente a cohorte B, 2,9 meses) y una mediana de SG de 16 meses (cohorte A, 6,1 meses frente a la cohorte B, 18,2 meses). Los pacientes con metástasis tanto hepáticas como de otro tipo respondieron mejor al tratamiento dual y mayor supervivencia que aquellos con metástasis hepáticas solamente.

Un estudio poblacional danés en pacientes con MU extraídos de una base de datos de melanoma metastásico en vida real (71), analizó la supervivencia antes (pre-ICI, n = 32) y después (post-ICI, n = 94) de la aprobación del tratamiento de primera línea con ICI. Se observó una respuesta parcial al tratamiento de primera línea en el 7% de los pacientes tratados con monoterapia con anti-PD-1 y en el 21% con la combinación CTLA-4 con anti-PD-1. La mediana de SLP fue de 2,5 meses para los pacientes tratados en la era anterior a la ICI en comparación con 3,5 meses en la era posterior a la ICI (HR 0,43; IC 95%: 0,28–0,67; p < 0,001). La tasa de SG estimada a un año aumentó

del 25,0% al 41,9% y la mediana de la SG mejoró de 7,8 meses a 10,0 meses, respectivamente (HR 0,52; IC 95%: 0,34–0,79; p = 0,003). La introducción de ICI como tratamiento de primera línea parece haber mejorado significativamente la supervivencia real de los pacientes con MUm, a pesar de las tasas de respuesta relativamente bajas en comparación con el melanoma cutáneo (71), y aunque se han obtenido mejores resultados con tebentafusp, los estudios no son comparables. Con tebentafusp se ha obtenido una mejora en la mediana de supervivencia de aproximadamente 5 meses en pacientes que no han recibido tratamiento previo, clínicamente relevante en una enfermedad rara como el MU (4–6 pacientes por millón en la UE de los cuales el 50% desarrollan enfermedad metastásica). Tebentafusp es la primera terapia que mejora la SG con un estudio específico en pacientes con MUm, Se puede considerar el tratamiento con tebentafusp en primera línea o posterior.

Según los datos del estudio IMCgp100-202 sobre la eficacia con los tratamientos tebentafusp y pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina y la diferencia de costes, si se trata a los pacientes con tebentafusp en lugar de con pembrolizumab, ipilimumab o dacarbazina costará 7.453.607,70 € por cada año de SLP ganado y 523.060,19€ por cada año de vida ganado.

El impacto de introducir este medicamento en la población descrita resulta en 13.645.423,64 €/año aproximadamente asumiendo una tasa de penetración del 100% en el escenario potencial al no tener los medicamentos del grupo control la autorización específica para esta indicación.

CONCLUSIÓN

Tebentafusp, medicamento huérfano, ha sido autorizado en pacientes adultos con MU irsecable o metastásico y HLA-A*02:01-positivo. Los resultados del estudio 202 de fase III, en pacientes con MUm sin tratamiento previo, han mostrado prolongar la SG (variable principal) respecto al tratamiento de elección del investigador (dacarbazina o ipilimumab o pembrolizumab), con mediana de SG de 21,7 vs. 16 meses (HR 0,51; IC 95%: 0,37 a 0,71; p < 0,001), respectivamente, tras una mediana de seguimiento de 14,1 meses. Aunque los resultados del análisis intermedio se pueden considerar maduros, los resultados del análisis final de SG se deberán informar en cuanto estén disponibles. La SLP (variable secundaria) también fue significativamente mayor aunque con un beneficio muy modesto, mediana de 3,3 vs. 2,9 meses, en el grupo de tebentafusp y control, respectivamente (HR 0,73; IC 95%: 0,58 a 0,94; p = 0,0139), con tasa de SLP del 31% vs. 19% a los 6 meses. La TRO fue del 9% (1 RC y 25 RP) para el grupo que recibió tebentafusp y del 5% (0 RC y 6 RP) en el grupo de control. Los resultados del estudio 102 de fase II, de un solo brazo con tebentafusp en pacientes con MUm que habían recibido tratamiento previo y con progresión de la enfermedad tras, al menos, una o más líneas previas de tratamiento dirigido al hígado o de tratamiento sistémico

que incluyera inhibidores de puntos de control inmunitario en el estadio metastásico, mostraron TRO (variable primaria) del 4,7% (0 RC) y mediana de DR de 8,7 meses.

Los EA más frecuentes e importantes con tebentafusp son el síndrome de liberación de citocinas y la toxicidad cutánea aguda. Otras reacciones adversas frecuentes son: erupción cutánea, pirexia, prurito, astenia, náuseas, escalofríos, dolor abdominal, edema, hipotensión, sequedad de piel, cefalea y vómitos y las anomalías de laboratorio más frecuentes ($\geq 50\%$) son: disminución del recuento de linfocitos, aumento de la creatinina, aumento de la glucosa, aumento de las enzimas hepáticas (ALT y AST), disminución de la hemoglobina y disminución del fosfato. No se informaron muertes relacionadas con el tratamiento. En cuanto a la calidad de vida, no se encontraron diferencias con tebentafusp frente al control.

Los resultados de SG observados con tebentafusp en el estudio 202 se consideran clínicamente relevantes en un contexto en el que hasta ahora no había tratamientos autorizados específicamente para el MU, si bien estos pacientes no están excluidos de las indicaciones de los medicamentos para el melanoma. Su perfil de toxicidad es diferente y conlleva a administrarse en un entorno hospitalario con experiencia en el manejo de SLC donde los pacientes puedan ser monitorizados durante las tres primeras infusiones y durante al menos 16 horas después. Sería deseable la constatación de este beneficio evaluando en práctica clínica habitual la eficacia y seguridad de tebentafusp.

El tratamiento con tebentafusp se puede considerar en pacientes adultos con MU irreseccable o metastásico con HLA-A*02:01 positivo en primera línea en pacientes que no necesiten un control rápido de la enfermedad.

La eficacia de tebentafusp resulta superior a las opciones frente a las que se ha comparado (dacarbazina, ipilimumab y pembrolizumab), pero con algunos problemas adicionales de seguridad y manejo clínico, que se deberán valorar para cada paciente individual. El tratamiento debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico y no haya toxicidad inaceptable. Puede precisar premedicación para minimizar el riesgo de hipotensión asociada con el síndrome de liberación de citocinas.

No se dispone de información en pacientes con metástasis cerebral sintomática o sin tratar, insuficiencia renal grave, antecedentes de enfermedades cardíacas relevantes, ECOG ≥ 2 , ni en mujeres embarazadas o lactantes. Aunque la indicación se extrapola a pacientes con MU irreseccable, estos pacientes no se incluyeron en el estudio pivotal y la evidencia en estos pacientes no es sólida.

Los pacientes deben tener un genotipo HLA-A*02:01 determinado por un método validado de genotipado del HLA.

La ratio coste-eficacia de tebentafusp supone 523.060,19€ por cada año de vida ganado, de acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio IMCgp100-202. Teniendo en

cuenta que es muy probable que tenga una gran penetración, el impacto presupuestario puede situarse en 13,6 millones de euros al año.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología, Subnodo de Resto de patologías no incluidas en los anteriores

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

Los Laboratorios Titulares cuyos principios activos estén citados en el IPT, la Asociación de Economía de la Salud (AES), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Mácula-Retina, el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio IMCgp100-202 en pacientes con melanoma uveal metastásico sin tratamiento previo, en la población por intención de tratar (ITT). Fecha corte datos 13-octubre-2020

Principales resultados de eficacia del ensayo clínico IMCgp100-202						
Resultado principal	Tratamiento estudiado (tebentafusp) (N=252)	Tratamiento control* (N=126)	Diferencia	HR (IC 95%) ^{2,4}	p ²	NNT (IC 95%)
Supervivencia global (SG)¹ Mediana de SG (meses) (IC 95%)	21,7 (18,6, 28,6)	16,0 (9,7, 18,4)	5,7	0,51 (0,37, 0,71)	< 0,0001	6 (4-10) (**)
Tasa SG 12 meses (%)	73,2%	58,5%	14,7%			
VARIABLES SECUNDARIAS	Tratamiento estudiado (tebentafusp) (N=252)	Tratamiento control* (N=126)	Diferencia	HR (IC 95%) ⁴	p ²	NNT (IC 95%)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^{3,4} Mediana SLP (meses) (IC 95%)	3,3 (3,0, 5,0)	2,9 (2,8, 3,0)	0,40	0,73 (0,58, 0,94)	0,0139	14 (7-89)(**)
Tasa SLP 12 meses (%)	14,1%	6,2%	7,9%			
Tasa de respuesta objetiva⁶ (TRO = RC+RP), n (%) (IC 95%)	26 (10,3%) (6,9, 14,8)	6 (4,8%) (1,8, 10,1)	5,5%			
Respuesta completa (RC), n (%)	1 (0,4)	0	0,4%			
Respuesta parcial (RP), n (%)	25 (9,9)	6 (4,8)	5,1%			
Enfermedad estable (EE) ³ , n (%)	52 (20,6)	16 (12,7)	7,9%			
Duración de la respuesta (DR) Mediana DR (meses) (IC 95%)	9,9 (5,6, 22,1)	9,7 (2,7, --)	0,2			

(*) Tratamiento de elección del investigador: dacarbazina, ipilimumab, pembrolizumab
(**) Resultados utilizando la calculadora de NNT de Lopez-Briz para estudios de análisis de supervivencia (Hoja de cálculo de NNT a partir de HR en estudios de análisis de supervivencia). Disponible en: [https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/CalculadoraNNTdesdeHR\(LopezBriz-iz\)_2012.xls](https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/CalculadoraNNTdesdeHR(LopezBriz-iz)_2012.xls)
HR= hazard ratio; IC=intervalo de confianza; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TRO = tasa de respuesta global; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; EE = enfermedad estable
Mediana de seguimiento de 14,1 meses en la población ITT.
1 En un análisis intermedio preespecificado, se observaron 150 acontecimientos de SG y se determinó un límite de valor de p para declarar la eficacia (0,006) mediante una función de gasto alfa de LanDemets con límite de tipo O'Brien Fleming.
2 Valor de p bilateral basado en la prueba estratificada (log-rank) por LDH.
3 Evaluada por el investigador utilizando los criterios de RECIST v1.1.
4 El cociente de riesgos instantáneos se obtiene de un modelo de riesgos proporcionales estratificado por el estado de LDH.
5 Basada en ≥ 24 semanas.
6 Actualizada en función de que todos los pacientes tuvieran opción de al menos 3 evaluaciones radiológicas.

Tabla 2. Resultados de eficacia en el estudio IMCgp100-102 en pacientes con melanoma uveal metastásico tratado previamente

Resultados principales de eficacia del ensayo clínico IMCgp100-102	
Resultado principal	Tratamiento estudiado (tebentafusp) N = 127
Tasa de respuesta objetiva confirmada¹ (TRO = RC+RP), n (%) (IC 95%)	6 (4,7) (1,8, 10)
Respuesta completa (RC), n (%)	0
Respuesta parcial (RP), n (%)	6 (4,7)
Enfermedad estable (EE) ² , n (%)	57 (44,9)
Variable secundaria	Tratamiento estudiado (tebentafusp) N = 127
Duración de la respuesta (DR) Mediana DR (meses) (IC 95%)	8.7 (5,6, 24,5)
DR = duración de la respuesta; IC=intervalo de confianza; TRO = tasa de respuesta global; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial, EE = enfermedad estable	
1 Evaluada por una revisión central independiente utilizando los criterios de RECIST, v1.1.	
2 Basada en ≥ 24 semanas.	

Tabla 3. Cálculo coste ciclo tebentafusp

Precio tebentafusp	Coste microgramo	Día	Cantidad	Precio	Coste ciclo
13.264,00 €	132,64 €	D1	20	2.652,80	24.671,04
		D8	30	3.979,20	
		D15	68	9.019,52	
		D22	68	9.019,52	

Tabla 4. Análisis de costes de las alternativas disponibles

ANÁLISIS DE COSTES DE LAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES				
	Tebentafusp	Pembrolizumab	Ipilimumab	Dacarbazina
Medicamento y Formato	KIMMTRAK 100 microgramos/0,5 ml	KEYTRUDA 25MG/ML vial de 4ml	YERVOY 5 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 1 vial de 10 ml	DACARBAZINA MEDAC 500 mg POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, 1 vial
Vía de administración	IV	IV	IV	IV
Precio	13.264,00 €¹	3.566,00 €²	4.250,00 €³	23,65 €⁴
Posología	20 mcg día 1, 30 mcg día 8, 68 mcg día 15 y 68 mcg una vez a la semana a partir de entonces	200 mg cada 3 semanas	3 mg/kg cada 3 semanas	1000 mg/m2 cada 3 semanas
Coste ciclo (70Kg, 1,7m2)	24.671,04 €	7.132,00 €	17.850,00 €	80,41 €
Costes días de hospitalización	1.712,30 € ⁵			
Mediana SG-ITT en meses (IC 95%)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)		
Media duración de tratamiento (SD)	31,11 semanas (27,18)	131,5 días (139,98)	62,5 días (5,87)	60,4 días (62,17)
Coste en función de la media de duración de tratamiento	295.256,64 € + 1.712,30 € = 296.968,94 €	49.210,80 €	69.615,00 €	289,48 €
Coste incremental f (mDT)	REF.	- 247.758,14	- 227.353,94	- 296.679,46

Para los cálculos de costes se ha tomado como referencia peso medio de 70kg, superficie corporal 1,7m2, 1 año= 52,14 semanas, 1 mes=4,345 semanas, 1 mes= 30,42 días.

¹El precio utilizado para Kimmtrak es el precio publicado por Alemania. Disponible en <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

² El precio utilizado para Keytruda es el precio notificado publicado en los acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos, sesión 218 de 25 de noviembre de 2021. Disponible en https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20211210_ACUERDOS_CIPM_218.pdf

³ El precio utilizado para Yervoy es el precio notificado publicado en los acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos, sesión 216 de 6 de octubre de 2021. Disponible en https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20211025_ACUERDOS_CIPM_EXTRAORDINARIA_2162.pdf

⁴ El precio utilizado para Dacarbazina es el precio publicado en <https://nomenclator.org/med/dacarbazina-medac-500-mg-polvo>

⁵ Precio medio público actualizado a enero 2022: 570,77€/día

Tabla 5. Resultado de la evaluación coste-eficacia incluyendo solo los costes de medicamentos

Coste efectividad con costes de los medicamentos exclusivamente	Eficacia tratamiento estudiado (en años)	Eficacia Control (en años)	Diferencia	Coste en función de la media de duración de tratamiento estudiado	Media ponderada del coste en función de la media de duración de tratamiento en el grupo control	Coste incremental	RCEI (€)
Supervivencia Global (SG)	1,81	1,33	0,48	295.256,64 €	48.515,35 €	246.741,29 €	519.455,35
Supervivencia libre de progresión (SLP)	0,28	0,24	0,03	295.256,64 €	48.515,35 €	246.741,29 €	7.402.238,70

Tabla 6. Resultado de la evaluación coste-eficacia incluyendo los costes de medicamentos y costes por días de hospitalización de tebentafusp

Coste efectividad con costes de los medicamentos exclusivamente	Eficacia tratamiento estudiado (en años)	Eficacia Control (en años)	Diferencia	Coste en función de la media de duración de tratamiento estudiado	Media ponderada del coste en función de la media de duración de tratamiento en el grupo control	Coste incremental	RCEI (€)
Supervivencia Global (SG)	1,81	1,33	0,48	296.968,94 €	48.515,35 €	248.453,59 €	523.060,19
Supervivencia libre de progresión (SLP)	0,28	0,24	0,03	296.968,94 €	48.515,35 €	248.453,59 €	7.453.607,70

Tabla 7. Estimación de la población diana.

Tabla 6. Estimación de la población diana.	
Fármaco e indicación: Tebentafusp en monoterapia para el tratamiento del melanoma uveal irrecable o metastásico en pacientes adultos con antígeno leucocitario humano (HLA)-A*02:01 positivo	
Ámbito y horizonte temporal: Estatal. Un año.	
Ámbito	Estatal
Población española según censo INE a fecha de 1 de enero de 2022	47.432.805
Población de referencia (habitantes): población España con edad entre 18-100 años	39.154.892
Población con la enfermedad. Melanoma uveal (1-9 casos/100.000 habitantes)	1.762
Población con la enfermedad en el estadio en que se indica el medicamento. Pacientes con melanoma uveal que desarrollarán enfermedad metastásica dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico: aproximadamente 5 a 44%.	107
Población con las condiciones de uso establecidas. HLA A*02:01 + (51,4%)	55
POBLACION DIANA. Población susceptible de tratamiento dentro de las condiciones de uso.	55

Tabla 8. Distribución del mercado en los escenarios actual y potencial

	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario Actual			
Tebentafusp	0%	0%	0%
Pembrolizumab	81,7%	81,7%	81,7%
Ipilimumab	12,7%	12,7%	12,7%
Dacarbazina	5,6%	5,6%	5,6%
Escenario Potencial			
Tebentafusp	100%	100%	100%
Pembrolizumab	0%	0%	0%
Ipilimumab	0%	0%	0%
Dacarbazina	0%	0%	0%

Tabla 9. Resultados del impacto presupuestario

	Año 1	Año 2	Año 3
Total Escenario actual	2.698.439,66 €	2.698.439,66 €	2.698.439,66 €
Total Escenario Potencial	16.343.863,30 €	16.343.863,30 €	16.343.863,30 €
Impacto	13.645.423,64 €	13.645.423,64 €	13.645.423,64 €

Tabla 10. Tratamientos antineoplásicos después de suspender el tratamiento del estudio en la población ITT, estudio 202

Therapy Class / Characteristic[1]	IMCgp100 (N=252) n (%)	Investigator's Choice			Overall (N=378) n (%)
		Dacarbazine (N=7) n (%)	Ipilimumab (N=16) n (%)	Pembrolizumab (N=103) n (%)	
Systemic therapy	109 (43.3)	3 (42.9)	6 (37.5)	46 (44.7)	164 (43.4)
Chemotherapy	26 (10.3)	2 (28.6)	2 (12.5)	12 (11.7)	42 (11.1)
Immunotherapy	99 (39.3)	3 (42.9)	3 (18.8)	33 (32.0)	138 (36.5)
CTLA4	64 (25.4)	0	2 (12.5)	23 (22.3)	89 (23.5)
Other	7 (2.8)	0	0	4 (3.9)	11 (2.9)
PD1	88 (34.9)	3 (42.9)	2 (12.5)	24 (23.3)	117 (31.0)
PD1/other	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.3)
Other	0	0	0	0	0
Targeted therapy	6 (2.4)	2 (28.6)	1 (6.3)	5 (4.9)	14 (3.7)
Local therapy other than radiotherapy	15 (6.0)	0	7 (43.8)	9 (8.7)	31 (8.2)
Radiotherapy	18 (7.1)	1 (14.3)	1 (6.3)	14 (13.6)	34 (9.0)
Surgery	1 (0.4)	0	0	2 (1.9)	3 (0.8)
Other	2 (0.8)	0	0	2 (1.9)	4 (1.1)
Best response on					
Any systemic therapy (n=164) [2]	109	3	6	46	164
Complete response	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.6)
Partial response	0	0	0	0	0
Stable disease	17 (15.6)	1 (33.3)	2 (33.3)	5 (10.9)	25 (15.2)
Progressive disease	53 (48.6)	3 (100.0)	1 (16.7)	19 (41.3)	76 (46.3)
Non-evaluable/not applicable	55 (50.5)	1 (33.3)	2 (33.3)	22 (47.8)	80 (48.8)
CTLA4 systemic therapy (n=89) [2]	64	0	2	23	89
Complete response	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)
Partial response	0	0	0	0	0
Stable disease	9 (14.1)	0	1 (50.0)	4 (17.4)	14 (15.7)
Progressive disease	21 (32.8)	0	0	8 (34.8)	29 (32.6)
PD1 systemic therapy (n=117) [2]	88	3	2	24	117
Complete response	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.9)
Partial response	0	0	0	0	0
Stable disease	12 (13.6)	0	1 (50.0)	2 (8.3)	15 (12.8)
Progressive disease	38 (43.2)	3 (100.0)	1 (50.0)	9 (37.5)	51 (43.6)
Non-evaluable/not applicable	41 (46.6)	0	0	12 (50.0)	53 (45.3)
PD1/other systemic therapy (n=1) [2]	1	0	0	0	1
Complete response	0	0	0	0	0
Partial response	0	0	0	0	0
Stable disease	0	0	0	0	0
Progressive disease	1 (100.0)	0	0	0	1 (100.0)
Non-evaluable/not applicable	0	0	0	0	0
Other systemic therapy (n=11) [2]		7	0	0	11
Complete response		0	0	0	0
Partial response		0	0	0	0
Stable disease		0	0	0	0
Progressive disease		4 (57.1)	0	0	5 (45.5)
Non-evaluable/not applicable		3 (42.9)	0	0	5 (45.5)
Reason for discontinuation of systemic therapy (n=164) [3]	109	3	6	46	164
Progressive disease	44 (40.4)	3 (100.0)	2 (33.3)	16 (34.8)	65 (39.6)
AE/toxicity	24 (22.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	8 (17.4)	35 (21.3)
Withdrew consent	1 (0.9)	0	0	1 (2.2)	2 (1.2)
Completed regimen	13 (11.9)	0	0	2 (4.3)	15 (9.1)
Death	10 (9.2)	0	1 (16.7)	7 (15.2)	18 (11.0)
Other	6 (5.5)	0	1 (16.7)	3 (6.5)	10 (6.1)

[1] Therapy class is based on medical review.

[2] The percentage is based on the n who ever received such therapy.

[3] This would be for each systemic therapy and therefore percents will not add to 100.

Source: Listing 16.2.4.5, Output: t-14-01-09-01-anti-neo.

Program: t01090anti0neo.sas

Cutoff Date: 13OCT2020

05MAR2021 01:53

REFERENCIAS

- ¹ Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV). Melanoma uveal. https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_19.pdf.
- ² Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:24.
- ³ Patel M, Smyth E, Chapman PB, Wolchok JD, Schwartz GK, Abramson DH, Carvajal RD. Therapeutic implications of the emerging molecular biology of uveal melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011 Apr 15;17(8):2087-100. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3169. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21444680.
- ⁴ Vicente N, Saornil MA, García-Álvarez C, Almaraz A, Alonso Martínez P, Frutos-Barajad JM, López-Larad F. Melanoma uveal: características clínicas, tratamiento y supervivencia en una serie de 500 pacientes. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(11):433-438.
- ⁵ Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2012 Jul;32(7):1363-1372.
- ⁶ Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010 Jun;17(6):1471-1474.
- ⁷ Berus T, Halon A, Markiewicz A, Orłowska-Heitzman J, Romanowska-Dixon B, Donizy P. Clinical, Histopathological and Cytogenetic Prognosticators in Uveal Melanoma - A Comprehensive Review. *Anticancer Res* 2017 12;37(12):6541-6549.
- ⁸ Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003; 110: 956-61.
- ⁹ Yu G, Hu D, McCormick S, et al. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol* 2003;135:800-6.
- ¹⁰ Perucha J, Sánchez MJ, Martínez C. Grupo de Registros de cáncer de población españoles. Melanoma maligno de úvea en 11 registros de cáncer de población españoles. *Gac Sanit* 2006 (Espec Cong); 11:149.
- ¹¹ Singh AD, Damato BE, Peer J, Murphree AL, Perry J. *Oncología Clínica oftálmica. Tumores de la úvea: Aspectos epidemiológicos*. Editorial Elsevier. 2009; 35: 78-80.
- ¹² Frenkel S, Hendler K, Peer J. Uveal melanoma in Israel in the last two decades: characterization, treatment and prognosis. *The Israel Medical Association Journal/ IMAJ*. 2009; 11: 280-5.
- ¹³ Graell X, Caminal JM, Masuet C, Arias L, Rubio M, Pujol O, et al. Age distribution of uveal melanoma and its relationship to survival. *Arch Soc Esp*. 2007; 82: 343-7.
- ¹⁴ Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881-5.
- ¹⁵ Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114:2309-15.
- ¹⁶ Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP. Retina. *Epidemiología del melanoma uveal*. Editorial Marbán. 2009; 1(33): 621-626.
- ¹⁷ Singh AD, Kalyani P & Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*.2005;112:1784-9.
- ¹⁸ Kivela T, et al. Uveal melanoma. In: Amin MA, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. editors. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Springer; 2017. p. 805-17.
- ¹⁹ Kujala E, Damato B, Coupland SE, Desjardins L, Bechrakis NE, Grange JD, et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol*. 2013;31:2825-31.
- ²⁰ Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Aug;18(8):775-784. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246. PMID: 29923435; PMCID: PMC7652033.
- ²¹ Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. Uveal melanoma. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer; 2017, pp 805-17.
- ²² Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1180-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.026.
- ²³ Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, et al. Uveal Melanoma UK National Guidelines. *Eur. J. Cancer* 2015, 51, 2404-2412.
- ²⁴ Souri Z, Wierenga APA, Mulder A, Jochemsen AG, Jager MJ. HLA Expression in Uveal Melanoma: An Indicator of Malignancy and a Modifiable Immunological Target. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 7;11(8):1132. doi: 10.3390/cancers11081132. PMID: 31394860; PMCID: PMC6721545.
- ²⁵ Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res* 2019;29(6):561-568. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30664106>.
- ²⁶ Khoja L, Atenafu EG, Suci S, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol* 2019;30: 1370-80.

- ²⁷ Rodríguez-Vidal C, Fernández-Díaz D, Fernández-Marta B, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma: systematic review. *Cancers*. 2020;12(9):2557. doi: 10.3390/cancers12092557.
- ²⁸ AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition classification of uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:376–83.
- ²⁹ Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant therapy of uveal melanoma: current status. *Ocular Oncology and Pathology*. 2015 Oct;1(1):54–62.
- ³⁰ Damato B, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, et al. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology* 2007 Oct;114(10):1925–1931.
- ³¹ Dogrusöz M, Jager MJ. Genetic prognostication in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol* 2018 Jun;96(4):331–347.
- ³² Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, Duan S, Cao L, Worley LA, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* 2010; 330: 1410–3. doi: 10.1126/science.1194472.
- ³³ van Essen TH, van Pelt SI, Versluis M, Bronkhorst IH, van Duinen SG, Marinkovic M, Kroes WG, Ruivenkamp CA, Shukla S, de Klein A, Kiliç E, Harbour JW, Luyten GP, van der Velden PA, Verdijk RM, Jager MJ. Prognostic parameters in uveal melanoma and their association with BAP1 expression. *Br J Ophthalmol*. 2014 Dec;98(12):1738–43. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305047. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25147369; PMCID: PMC4966163.
- ³⁴ Szalai E, Wells JR, Ward L, Grossniklaus HE. Uveal Melanoma Nuclear BRCA1-Associated Protein-1 Immunoreactivity Is an Indicator of Metastasis. *Ophthalmology*. 2018 Feb;125(2):203–209. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.07.018. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28823399; PMCID: PMC6173805.
- ³⁵ Maat W, Ly LV, Jordanova ES, de Wolff-Rouendaal D, Schalijs-Delfos NE, Jager MJ. Monosomy of chromosome 3 and an inflammatory phenotype occur together in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol* 2008;49:505–10.
- ³⁶ van Essen TH, Bronkhorst IH, Maat W, Verduyn W, Roelen DL, Luiten GP, et al. A comparison of HLA genotype with inflammation in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:2640–6.
- ³⁷ Rimoldi D, Salvi S, Liénard D, Lejeune FJ, Speiser D, Zografos L, et al. Lack of BRAF mutations in uveal melanoma. *Cancer Res* 2003 Sep 15;63(18):5712–5715.
- ³⁸ Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:2397.
- ³⁹ Luke JJ, Callahan MK, Postow MA, et al. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. *Cancer* 2013;119:3687–3695.
- ⁴⁰ Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Ann Oncol* 2013; 24:2911.
- ⁴¹ Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1–17.
- ⁴² Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med* 2013;2(5):674–86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24403233>.
- ⁴³ European Public Assessment Report (EPAR) de Kimmtrak® (tebentafusp). Procedure No. EMEA/H/C/004929/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- ⁴⁴ Orphan Maintenance Assessment Report de Kimmtrak® (tebentafusp). EU/3/21/2397: Orphan designation for the treatment of uveal melanoma. EMA/OD/0000068646. Committee for Orphan Medicinal Products. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/kimmtrak-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
- ⁴⁵ Ficha Técnica de Kimmtrak® (tebentafusp). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_es.pdf.
- ⁴⁶ Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. IMCgp100-202 Investigators. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021 Sep 23;385(13):1196–1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485.
- ⁴⁷ Olivier T, Prasad V, Tebentafusp in first-line melanoma trials: An outperforming outlier, *Translational Oncology*. 2022;20, 101408. ISSN 1936-5233, <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101408>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936523322000705>.
- ⁴⁸ Middleton MR, McAlpine C, Woodcock VK, et al. Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 bispecific fusion protein targeting gp100, potently activated antitumor immune responses in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(22):5869–5878.
- ⁴⁹ Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Apr;25(4):625–638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758. Epub 2018 Dec 25. PMID: 30592986.
- ⁵⁰ Cherny N, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude

of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology*. 2017;28 (10): 2340–236. doi: 10.1093/annonc/mdx310.

⁵¹ ESMO-MCBS scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-316-1>.

⁵² U.S. Food and Drug Administration. FDA approves tebentafusp-tebn for unresectable or metastatic uveal melanoma. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tebentafusp-tebn-unresectable-or-metastatic-uveal-melanoma>.

⁵³ Seth R, Messersmith H, Funchain P, et al. Systemic Therapy for Melanoma Guideline Expert Panel. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol*. 2022. Published June 3, 2022. Epub ahead of print.

⁵⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Uveal Version 2.2022 — April 5, 2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uvea1.pdf.

⁵⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. In development [GID-TA10428]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/129> y <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/committee-papers>.

⁵⁶ NHS. SACT Protocolo Template. Michael Coope. Systemic Anti Cancer Therapy Protocol Tebentafusp (Managed Access Program) For the treatment of metastatic uveal melanoma PROTOCOL REF: MPHATMUM (Version No. 1.0). Disponible en: https://www.clatterbridgecc.nhs.uk/application/files/7216/5055/2934/Tebentafusp_Managed_Access_Program_For_the_treatment_of_metastatic_uveal_melanoma.pdf ssue. Date: 5 th April 2022. Review Date: 1 st April 2025

⁵⁷ Rothschedl E. and Wol, S. Tebentafusp (Kimmtrak®) as monotherapy for the treatment of human leukocyte antigen (HLA) A*02:01 positive patients with unresectable or metastatic uveal melanoma. Update May 2022. *Oncology Fact Sheet* Nr. 79. Disponible en: https://eprints.aihta.at/1361/1/Oncology%20Fact%20Sheet%20Nr.79_Update.pdf.

⁵⁸ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (iQWiG). iQWiG-Berichte – Nr. 1398, Dossierbewertung G22-15 v1. Tebentafusp (uveales Melanom), 28.07.2022. Disponible en: https://www.iqwig.de/download/g22-15_tebentafusp_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v-1-0.pdf.

⁵⁹ Chadha V, Cauchi P, Kincaid W, et al. Consensus statement for metastatic surveillance of uveal melanoma in

Scotland. *Eye* (2022). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02198-w>.

⁶⁰ Canada's Drugs and Health Technology Agency (CADTH). Tebentafusp (Kimmtrak). Disponible en: <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/PC0290/PC0290>

⁶¹ Dhillon S. Tebentafusp: First Approval. *Drugs*. 2022 Apr;82(6):703-710. doi: 10.1007/s40265-022-01704-4. PMID: 35364798.

⁶² Disponible en: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>

⁶³ Ley 20/2017, de 28 de diciembre, de la Generalitat de Valencia

⁶⁴ Acuerdo de 19 de diciembre de 2019, del consejo de administración del ente público Osakidetza, por el que se aprueban las tarifas por prestación de servicios sanitarios y docentes a terceros obligados al pago durante el ejercicio 2020

⁶⁵ SLT/30/2013, de 20 de febrero, por la que se aprueban los precios públicos del Servicio Catalán de la Salud.

⁶⁶ INEbase / Demografía y población /Cifras de población y Censos demográficos /Cifras de población / Últimos datos [Internet]. INE. [citado 1 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadística_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981

⁶⁷ Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10453&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Melanoma-uveal&title=Melanoma%20uveal&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10453&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Melanoma-uveal&title=Melanoma%20uveal&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0)

⁶⁸ Disponible en: [nejmoa2103485_appendix.pdf](https://www.nejmoa2103485_appendix.pdf)

⁶⁹ Piulats Rodríguez JM, Ochoa de Olza M, Codes M, Lopez-Martin J, Berrocal A, García M, et al. Phase II study evaluating ipilimumab as a single agent in the first-line treatment of adult patients with metastatic uveal melanoma: The GEM-1 trial. *JCO* 2014;32(15):9033.

⁷⁰ Mignard C, Deschamps Huvier A, Gillibert A, Duval Modeste AB, Dutriaux C, Khammari A, et al. Efficacy of Immunotherapy in Patients with Metastatic Mucosal or Uveal Melanoma. *J Oncol* 2018 -12-2;2018.

⁷¹ Bol KF, Ellebaek E, Hoejberg L, Bagger MM, Larsen MS, Klausen TW, et al. Real-World impact of immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma. *Cancers (Basel)* 2019;11(10):1489. Disponible en: 10.3390/cancers11101489.

⁷² Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, Posada L, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J. Clin. Oncol*. 2021;39(6):599–607. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33125309>.

⁷³ Wessely A, Steeb T, Erdmann M, Heinzerling L, Vera J, Schlaak M, et al. The Role of Immune Checkpoint

Blockade in Uveal Melanoma. *Int J Mol Sci* 2020 Jan 29;;21(3).

⁷⁴ Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, Hauschild A, Utikal J, Simon J, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0118564.

⁷⁵ AM, Monzon JG, Mihalciou C, Hogg D, Smylie M, Cheng T. A phase 2 study of tremelimumab in patients with advanced uveal melanoma. *Melanoma Res* 2015;25:342-347. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050146>.

⁷⁶ Namikawa K, Takahashi A, Mori T, Tsutsumida A, Suzuki S, Motoi N, et al. Nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma previously untreated with ipilimumab: A single-institution retrospective study. *Melanoma Res*. 2020, 30, 76–84.

⁷⁷ Tacar, S.Y.; Selcukbiricik, F.; Yilmaz, M.; Erturk, K.; Sarici, A.M.; Gulturk, I.; Ayhan, M.; Tural, D. Nivolumab for metastatic uveal melanoma: A multicenter, retrospective study. *Melanoma Res*. 2021;31:449–455.

⁷⁸ Johnson DB, Bao R, Ancell KK, Daniels AB, Wallace D, Sosman JA, Luke JJ. Response to Anti-PD-1 in Uveal Melanoma Without High-Volume Liver Metastasis. *J. Natl. Compr. Cancer Netw*. 2019;17:114–117.

⁷⁹ Rossi E, Pagliara MM, Orteschi D, Dosa T, Sammarco MG, Caputo CG, et al. Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68(7):1179-1185. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31175402>.

⁸⁰ Jansen YJL, Seremet T, Neyns B. Pembrolizumab for the treatment of uveal melanoma: A case series. *Rare Tumors*. 2020 Nov 11;12:2036361320971983. doi: 10.1177/2036361320971983. PMID: 33240475; PMCID: PMC7675863.

⁸¹ Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish multidisciplinary melanoma group (GEM-1402). *J Clin Oncol* 2021;39(6):586-598. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33417511>. DOI 10.1200/JCO.20.00550.

⁸² Heppt MV, Amaral T, Kähler KC, Heinzerling L, Hassel JC, Meissner M, et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: A retrospective, multi-center study. *J. Immunother. Cancer* 2019, 7, 299.

⁸³ Najjar YG, Navrazhina K, Ding F, Bhatia R, Tsai K, Abbate K, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *J. Immunother. Cancer* 2020, 8(1): e000331.

⁸⁴ Khan S, Carvajal RD. Dual Immunological checkpoint blockade for uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20; 39(6):554–556.

⁸⁵ Koch EAT, Petzold A, Wessely A, Dippel E, Gesierich A, Gutzmer R, et al. Immune Checkpoint Blockade for

Metastatic Uveal Melanoma: Patterns of Response and Survival According to the Presence of Hepatic and Extrahepatic Metastasis. *Cancers* 2021, 13, 3359.