



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de talimogén laherparepvec (Imlygic[®]) en el tratamiento de melanoma irreseccable metastásico

IPT, 12/2018. V1

Fecha de publicación: 21 de marzo de 2018[†]

El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel. La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España oscila entre 5,3 y 5,8 por cada 100.000 habitantes/año (1). Aproximadamente, la mitad de los casos afecta al grupo de edad comprendido entre los 35 y 65 años, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 44 años y una incidencia máxima a partir de los 65 años. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afecta a todas las edades (2).

El 95% de los casos son melanomas cutáneos, siendo de “novo” un 75% de ellos, mientras que el 25% restante lo hace sobre un nevus previamente presente. El pronóstico del melanoma depende en gran parte del estadio en que se encuentre. Aproximadamente el 85% de los melanomas diagnosticados son localizados, siendo solo un 5% los que se diagnostican en estadio metastásico. La tasa de supervivencia para los pacientes con enfermedad localizada y tumores de ≤ 1 mm, es mayor del 90%.

El porcentaje de pacientes con estadio avanzado se sitúa en torno a un 15% de los pacientes diagnosticados de melanoma (3-5). El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La resección total de metástasis aisladas y restringidas a un único lugar anatómico puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica consiste en:

- Inmunoterapia [ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, interleukina-2 (IL-2), esta última no autorizada en nuestro país].
- Quimioterapia (dacarbazina, fotemustina, o medicamentos que, aunque carecen de la indicación en melanoma, son utilizados en mayor o menor medida en nuestro entorno, como temozolomida o carboplatino-paclitaxel).
- En los pacientes con mutación de BRAF se pueden emplear los inhibidores de BRAF (como vemurafenib o dabrafenib) así como sus combinaciones con inhibidores de MEK (dabrafenib- trametinib y vemurafenib-cobimetinib) o trametinib en monoterapia.

TALIMOGEN LAHERPAREPVEC (IMLYGIC[®])

Imlygic[®] está indicado para el tratamiento de adultos con melanoma irreseccable metastásico (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales.

Talimogén laherparepvec (T-VEC) es un virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) atenuado generado por supresión funcional de 2

genes (ICP34.5 e ICP47) al que se le ha insertado la secuencia de codificación del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano (GM-CSF).

Talimogén laherparepvec se produce en células Vero mediante tecnología del ADN recombinante.

T-VEC se presenta en forma de solución inyectable en viales de 1 ml con dos concentraciones diferentes 10^6 ó 10^8 unidades formadoras de placa (UFP)/ml.

EL volumen de T-VEC a inyectar en cada lesión depende del tamaño de la misma si bien, el volumen total de inyección para cada visita del tratamiento debe ser de un máximo de 4 ml. La dosis inicial recomendada es de un máximo de 4 ml de T-VEC a una concentración de 10^6 (1 millón) UFP/ml. En las dosis posteriores se deben administrar hasta un máximo de 4 ml de T-VEC a una concentración de 10^8 (100 millones) UFP/ml. La segunda dosis, primera de 10^8 (100 millones) UFP/ml, se administra tres semanas después del tratamiento inicial, y las siguientes, cada dos semanas.

Farmacología

T-VEC es una inmunoterapia oncolítica derivada del VHS-1. T-VEC ha sido modificado para replicarse dentro de los tumores y producir la proteína estimuladora inmune GM-CSF humana.

T-VEC causa la muerte de las células tumorales y la liberación de antígenos derivados del tumor. Se cree que junto con GM-CSF, promoverá una respuesta inmunitaria antitumoral sistémica y una respuesta de los linfocitos T efectores.

Eficacia

La eficacia de T-VEC en pacientes con melanoma irreseccable metastásico se centra en los resultados de un estudio pivotal fase III, (OPTiM study), conocido también como ensayo 005/05 (6,7), así como en los resultados del estudio 002/03, un ensayo fase II que sirvió de soporte desde el punto de vista de eficacia a la solicitud.

La dosis seleccionada de 10^6 UFP/ml para el desarrollo clínico se basó en los resultados del ensayo fase I, 001/01, en el que se registró una mayor frecuencia de acontecimientos adversos en pacientes HSV seronegativos con respecto a los seropositivos (principalmente síntoma pseudogripales).

El 005/05 fue un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado en el que se comparó T-VEC en monoterapia frente el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano (GM-CSF) en pacientes con melanoma avanzado (IIIB, IIIC, IV) no reseccable quirúrgicamente.

Se estratificó en función del sitio de primera recurrencia de la enfermedad (metástasis en tránsito vs. linfática vs. visceral), presencia de metástasis hepática (sí vs. no); estadio de la enfermedad (IIIB/C vs. IV M1a vs. IV M1b vs. IV M1c); tratamiento previo no quirúrgico diferente a terapia adyuvante (no vs. sí) y recurrencia (<1 año vs. >1 año desde el diagnóstico). El porcentaje de pacientes con estadio IV M1c se equiparó en ambos brazos del estudio y no se permitió que fuese superior al 40% del total de cada brazo.

En función de los principales criterios de inclusión/exclusión, se reclutaron pacientes con melanoma avanzado (IIIB-IVM1c) considerado no reseccable quirúrgicamente que podían o no, haber recibido tratamiento sistémico previo. Los pacientes debían presentar enfermedad medible a la entrada del estudio, así como lesiones inyectables cutáneas, subcutáneas o ganglionares (susceptibles de recibir inyección directa con o sin ayuda de un ecógrafo). Todos debían presentar un estado funcional en la escala de actividad del grupo oncológico cooperativo (ECOG) de 0-1 y una esperanza de vida mayor de 4 meses. Se permitió la inclusión de pacientes con enfermedades autoinmunes, siempre y cuando no hubieran sido tratados con altas dosis

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 13 de septiembre de 2016.

de corticoides. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales activas, metástasis óseas, enfermedad visceral extensa (> 3 metástasis), metástasis visceral > 3 cm, melanoma ocular o mucoso primario, evidencia de inmunosupresión, o pacientes que estaban en tratamiento con agentes anti-herpéticos sistémicos o altas dosis de corticoides.

Se administró T-VEC a una concentración inicial de 10^6 (1 millón) UFP/ml el día 1, posteriormente tras 21 días de descanso se continuaba con la administración de la concentración de 10^8 (100 millones) UFP/ml y se continuaba con la administración de esa dosis cada 2 semanas. GM-CSF se administró a una dosis de $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$ cada día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 14 días en intervalos repetidos. No se permitieron modificaciones en la dosis de T-VEC. Los pacientes recibieron tratamiento durante 24 semanas (incluso en presencia de progresión o aparición de nuevas lesiones) o hasta alcanzar respuesta completa, con el fin de permitir la acción inmunogénica antitumoral de T-VEC, siempre y cuando no se considerase necesaria otra terapia antitumoral. Tras 24 semanas el tratamiento continuaba hasta la progresión clínicamente relevante (con disminución del estado funcional), intolerancia, remisión completa, ausencia de respuesta en 12 meses o desaparición de lesiones para inyectar. Los pacientes que alcanzaron respuesta en los primeros 12 meses de tratamiento podían continuar durante 6 meses adicionales o hasta progresión de la enfermedad, lo que ocurriese primero. Tras la fase de tratamiento el ensayo incluyó una fase de extensión en la que los pacientes serían seguidos hasta 36 meses (desde la fecha del último paciente aleatorizado) para obtener datos de supervivencia global.

La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta duradera (TRD) definida como tasa de respuesta objetiva (respuesta completa (RC) o parcial (RP) de acuerdo a criterios OMS modificados) que comenzase durante los primeros 12 meses tras el inicio del tratamiento y mantenida durante un mínimo de 6 meses. La TRD fue evaluada por un comité central independiente. Como variables secundarias se incluyeron supervivencia global (SG), tasa de respuesta objetiva (TRO, definida como tasa de respuestas completas [RC] o respuestas parciales [RP] al tratamiento, criterios OMS modificados), tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta y tiempo hasta fracaso del tratamiento (tiempo desde la aleatorización hasta progresión clínicamente relevante de la enfermedad siempre que no se alcance respuesta después de la progresión o tiempo hasta la muerte). Entre otras variables exploratorias, se incluyeron medidas de la calidad de vida de los pacientes (según cuestionarios FACT-BRM), la relación entre alcanzar respuesta o respuesta duradera y la SG de los pacientes y análisis exploratorios de la influencia del estatus de mutación BRAF sobre la respuesta de los pacientes al tratamiento.

Se aleatorizaron (esquema 2:1) 436 pacientes; 295 al brazo T-VEC administrado intralesionalmente y, 141 al brazo de GM-CSF administrado por vía subcutánea.

La edad media de la población del estudio fue de 63 años; siendo un 49% de la población mayor de 65 años. Los pacientes fueron mayoritariamente de raza blanca (98%) y varones (57%). El 70% de los pacientes presentaron un estado funcional ECOG de 0 en la situación basal (26% ECOG 1).

En cuanto a las características de la enfermedad, un 22,0% de los pacientes incluidos en el ensayo presentaba enfermedad en estadio IV M1c, un 20,6% IV M1b, un 27,1% IV M1a, un 22,2% IIIc y un 7,8% IIIb. La mitad de los pacientes (53%) había recibido terapias previas para el melanoma tales como quimioterapia e inmunoterapia basada en citoquinas además de cirugía, terapia adyuvante o radiación, mientras que el resto de pacientes (47%) recibieron uno de los tratamientos del ensayo como primera línea. El 58% de todos los pacientes incluidos en el estudio eran seropositivos para VHS-1 en el momento basal y, el 32,6% eran seronegativos; el estado serológico para el VHS-1 de la población restante (9,4%) era desconocido.

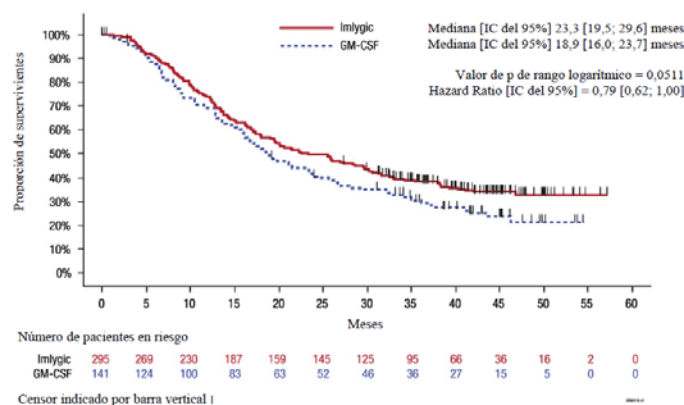
Los principales resultados del ensayo 005/05 se muestran en la tabla 1.

Tabla1: Principales resultados del ensayo 005/05

	Talimogén laherparepvec N = 295	GM-CSF N = 141
Tasa de respuesta duradera		
% (n) (IC del 95%)	16,3% (48) (12,1; 20,5)	2,1% (0,0; 4,5)
Odds ratio (IC del 95%)	8,9; (2,7; 29,2)	
Valor-p	< 0,0001	
Supervivencia global		
Número de eventos (%)	189 (64,1%)	101 (71,6%)
Mediana (IC 95%) meses	23,3 (19,5; 29,6)	18,9 (16,0; 23,7)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,79; (0,62; 1,00)	
Valor-p	0,051	
Tasa SG a 12 meses (%)	73,3	69,1
Tasa de respuesta global		
% (n)	26,4 (78)	5,7 (8)
Respuesta completa (%)	10,8	0,7
Respuesta parcial (%)	15,6	5
Duración de la respuesta (respuesta en curso en la última evaluación tumoral)		
Número de eventos (%)		
Mediana (meses) (IC 95%)	No alcanzado (> 0,0 a > 16,8)	2,8 (1,2 a > 14,9)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,46 (0,35; 0,60)	
Tiempo hasta la respuesta (solo respondedores)		
Mediana (meses)	4,1	3,7
Tiempo hasta el fracaso del tratamiento		
Mediana (meses) (IC 95%)	8,2 (6,5; 9,9)	2,9 (2,8; 4,0)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,42; (0,32; 0,54)	

Tras un tiempo mínimo de seguimiento de 17,1 meses y de acuerdo a la evaluación del comité independiente el análisis principal mostró un incremento estadísticamente significativo en términos de la variable principal de eficacia. Los resultados no mostraron una reducción estadísticamente significativa en términos de SG (análisis principal; punto de corte marzo de 2014) [HR 0,79 IC95% (0,62; 1,00)]. La mediana de SG fue de 23,3 meses para los pacientes tratados con T-VEC y de 18,9 meses con GM-CSF (figura 1). El análisis final actualizado de SG fue consistente con el análisis principal. El análisis de todas las demás variables secundarias de eficacia se mostró a favor del tratamiento experimental, con excepción del tiempo hasta la respuesta que resultó similar en ambos grupos. La baja cumplimentación de los cuestionarios de calidad de vida impidió sacar conclusiones fiables al respecto.

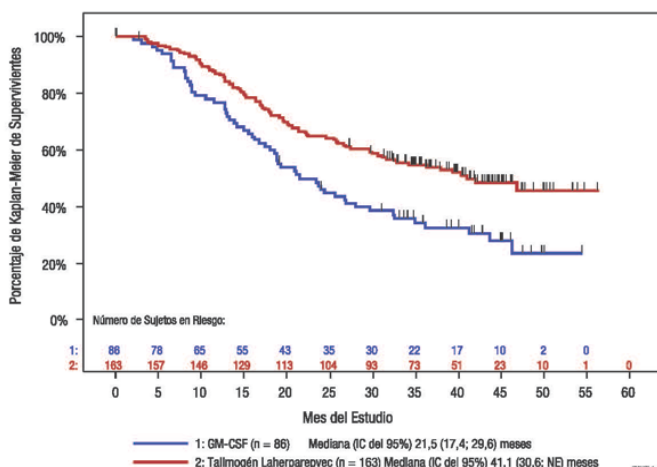
Figura 1: Kaplan-Meier de SG (población ITT):



Un análisis exploratorio a nivel de las respuestas de las lesiones indicó un efecto para T-VEC tanto a nivel loco-regional como a nivel sistémico. Aproximadamente 2/3 de las lesiones inyectadas (entendiendo como tales, aquellas en las que pudo inyectarse T-VEC), 1/3 de las no inyectadas y no viscerales y aproximadamente un 15% de las lesiones no inyectadas y viscerales redujeron su tamaño en al menos un 50%. Por lo tanto, se observaron respuestas en pacientes con lesiones no inyectadas, fueran viscerales o no. El análisis de subgrupos de acuerdo a la línea de tratamiento mostró un mayor efecto en los pacientes que recibieron el tratamiento en primera línea (n=203; TRD 23,9% vs. 0%, para T-VEC y GM-CSF con diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos) con respecto a los pacientes que recibieron tratamiento en segunda línea o posterior (n=233; TRD 9,6% vs. 3,9% para T-VEC y GM-CSF, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos). Estos datos se vieron respaldados por los datos en términos de SG que muestran un claro beneficio en los pacientes tratados en primera línea HR=0,50 (IC 95% 0,35-0,73) con respecto a aquellos pacientes tratados en segunda línea o posteriores HR=1,13 (IC95% 0,82-1,57).

Del mismo modo, el análisis exploratorio “post hoc” de subgrupos de acuerdo al estadio de la enfermedad para TRD y SG mostró que los pacientes con enfermedad no visceral (estadio IIIB-C, IVM1a, n= 249) se beneficiaron especialmente con T-VEC mientras que el beneficio en aquellos con enfermedad visceral (estadio IVM1b-c, n= 186), no ha sido demostrado. En los pacientes con estadio IIIB-C, IVM1a se registró una TRD del 25,2% vs. 1,2% para los brazos de T-VEC y GM-CSF respectivamente, mientras que en el subgrupo de pacientes con estadio IVM1b-c se registraron TRD del 5,3% vs. 3,6%. Los resultados de SG (variable secundaria) apuntan de la misma manera a un claro beneficio en los pacientes de enfermedad no visceral (HR= 0,57; IC 95% 0,40-0,80) con respecto a los de enfermedad visceral (HR= 1,07; IC 95% 0,75-1,52) en los que no se observan diferencias respecto al control. Para los pacientes con enfermedad no visceral se observó un incremento en la mediana de SG de 19,6 meses (41,1 vs. 21,5 meses para los brazos de T-VEC y GM-CSF, respectivamente) (figura 2).

Figura 2: Kaplan-Meier de SG por grupo de tratamiento aleatorizado para enfermedad en estadio IIIB/IIIC/estadio IVM1a (análisis exploratorio de subgrupos)



Seguridad

El perfil de seguridad de T-VEC se basa principalmente en los datos derivados del estudio 005/05 en el que 292 pacientes recibieron como mínimo 1 dosis de T-VEC y 127 pacientes recibieron GM-CSF.

La mediana de exposición a T-VEC fue de 5,3 meses frente a una mediana de 2,3 meses en el grupo control. Un total de 26 pacientes recibieron tratamiento con T-VEC durante al menos un año.

Un 99,3% y un 95,3% de los pacientes en los brazos de T-VEC y GM-CSF respectivamente sufrieron acontecimientos adversos (AAs) durante el ensayo pivotal de las cuales un 92,8% y un 79,5%, respectivamente fueron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAs).

En el ensayo clínico pivotal, los AAs con una mayor incidencia observada en el brazo de T-VEC con respecto al grupo control, fueron: fatiga (50,3% vs. 36,2), escalofríos (48,6% vs. 8,7%), pirexia (42,8% vs. 8,7%), náuseas (35,6% vs. 19,7%), síndrome pseudogripal (30,5% vs. 15,0%), dolor en el lugar de la inyección (27,7% vs. 6,3%) y vómitos (21,2% vs. 9,4%) para el brazo de tratamiento y el brazo control, respectivamente. Un 90% de los pacientes en el estudio experimentaron síntomas de tipo gripal. La mayoría de los AAs observados se resolvieron dentro de las siguientes 72 horas y fueron de intensidad leve a moderada (63 % grado 1-2, 36 % grado ≥3).

Se notificaron AAs de grado 3 o mayor en un 36,0% de los pacientes en el brazo de T-VEC frente a un 21,3% en el brazo control. Los AAs grado 3 o mayor notificados más frecuentemente fueron: celulitis (2,1% vs. 0,8%), trombosis venosa profunda (1,7% vs. 0%), deshidratación (1,7% vs. 0%), fatiga (1,7% vs. 0,8%), dolor tumoral (1,7% vs. 0 %) y vómitos (1,7% vs. 0). Se reportaron AAs grado 3 en un 28,1% de los pacientes tratados con T-VEC (vs. 16,5% en el control) entre los más comunes se encontraron fatiga, celulitis y dolor tumoral mientras que los AAs grado 4 (4,5% vs. 3,1%) más comunes fueron plasmacitoma, glomerulonefritis y obstrucción de vías aéreas.

Un 25,7% de los pacientes que recibieron T-VEC durante el estudio pivotal experimentaron AA graves (AAG) frente a un 13,4% en el brazo de GM-CSF. Los AAG más frecuentes en el brazo de T-VEC fueron celulitis (2,4% vs. 0,8%), pirexia (1,7% vs. 0%) y dolor tumoral (1,4% vs. 0%). Se notificó un caso de disminución de la capacidad de curación de heridas en un paciente que provocó la amputación de un miembro inferior tras el tratamiento con T-VEC.

Se reportaron AAs con desenlace fatal en 23 pacientes que recibieron durante el transcurso de todos los ensayos clínicos T-VEC en monoterapia. De ellos, 12 se produjeron en el ensayo 005/05, 10 (3,4%) en el brazo de T-VEC y 2 (1,6%) en el brazo control. Ninguna de las muertes se consideró debida a la medicación en estudio.

Un total de 29 pacientes (9,9%) en el grupo de T-VEC experimentaron AAs que llevaron a la interrupción del tratamiento vs. 8 pacientes (6,3%) en el brazo de GM-CSF. La mayoría de los AAs que llevaron a interrupción del tratamiento se clasificaron como progresión de la enfermedad (incluyendo progresiones clínicamente relevantes y no clínicamente relevantes). Siete pacientes en el grupo de talimogén laherparepvec interrumpieron el tratamiento por reacciones adversas: hiperreactividad bronquial, glomerulonefritis, síndrome pseudogripal, obstrucción de vías aéreas, linfadenopatías, neumonitis y hemorragia tumoral.

Entre los AAs de especial interés de T-VEC se describieron acontecimientos con mediación del sistema inmune e incluyeron un caso de empeoramiento de la psoriasis en un paciente con antecedentes previos, un caso de neumonitis en un paciente con antecedentes de enfermedad autoinmune, un caso de vasculitis y dos casos de glomerulonefritis de los cuales uno presentó insuficiencia renal aguda.

Aproximadamente un 60% de los pacientes incluidos en el ensayo 005/05 resultaron seropositivos al virus VHS-1 en el momento basal. La tasa de incidencia de AAs ajustada por la exposición fue mayor para los pacientes que recibieron T-VEC y eran seronegativos en el momento basal en comparación con los

seropositivos. Se observaron mayores tasas de incidencia ajustadas por exposición en síntomas de tipo gripal (fatiga, pirexia, náusea, síndrome pseudogripal), dolor en el sitio de inyección, celulitis y vitíligo en los pacientes seronegativos en el momento basal. La mayoría de pacientes seronegativos en el momento basal resultaron seropositivos tras recibir la primera dosis de T-VEC.

Se reportó infección por virus herpes simple (HVS.) en un 5,5% de los pacientes en el brazo de T-VEC y en un 1,6% de los pacientes en el brazo control. La mayoría de los casos fueron de herpes oral. No se encontraron indicios de transmisión clínicamente relevante a miembros de la familia o profesionales sanitarios durante el ensayo.

DISCUSIÓN

En los últimos años el tratamiento del melanoma metastásico ha experimentado importantes avances con la llegada de nuevos medicamentos (inmunoterapia, inhibidores BRAF en monoterapia o en combinación con inhibidores MEK) que han demostrado ser superiores a la quimioterapia tradicional.

Si bien, la llegada de estas nuevas terapias ha cambiado de manera drástica el escenario de tratamiento del melanoma no resecable y metastásico, sigue existiendo la necesidad de nuevas terapias, susceptibles de prolongar la supervivencia de los pacientes, más aún si tenemos en cuenta que no todos los pacientes responden y/o toleran los tratamientos de igual manera, o el hecho de que la mayoría de los pacientes requerirá un tratamiento secuencial con distintos agentes para el manejo del curso de la enfermedad.

El tratamiento con T-VEC en el ensayo principal, 005/05, resultó en un incremento estadísticamente significativo de la variable primaria de eficacia (TRD) con respecto al tratamiento control GM-CSF (16,3% vs. 2,1%; Odds ratio= 8,9 (IC95% 2,7, 29,2), $p < 0,0001$) para una población con melanoma avanzado no resecable. Un incremento absoluto en la TRD del 14,2% se considera clínicamente relevante en el contexto de la indicación tratada si bien, TRD es una variable poco frecuente en oncología y ésta no ha sido validada en ensayos clínicos. No hay experiencia previa de TRD como variable principal en el contexto regulatorio ni en el ámbito de la oncología y su relevancia clínica ha de ser establecida de un modo sólido. No obstante, un aumento en la TRD se traduce en un mayor control loco-regional de la enfermedad lo que implica beneficio de por sí. Además, cabe resaltar que el resultado en términos de la variable primaria se vio respaldado por el resultado obtenido en SG (variable secundaria). En este sentido, la SG mostró una tendencia a favor del grupo de T-VEC, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas con una mediana de SG de 23,3 meses vs. 18,9 meses (HR 0,79; IC95% 0,62 - 1,00).

En el momento en el que se inició el ensayo pivotal de T-VEC ninguna de las terapias hoy en día consideradas de elección estaban disponibles. El uso de GM-CSF en monoterapia como comparador añade incertidumbres al ejercicio de tratar de posicionar T-VEC dentro del marco de las terapias actuales ya que no se considera un comparador óptimo al emplearlo en monoterapia. El análisis de subgrupos de acuerdo al estadio de la enfermedad, mostró un efecto más pronunciado para los pacientes con enfermedad no visceral (estadios IIIB-C/IVM1a) con respecto a los pacientes con enfermedad visceral (estadios IVM1b-c) en los que no parece existir beneficio. Estos resultados se ven respaldados por los datos en términos de TRO en el subgrupo de pacientes con enfermedad no visceral (40,5% vs. 2,3% GM-CSF, [RC 16,6% vs. 0% GM-CSF]), así como por los resultados obtenidos en SG en el mismo subgrupo de pacientes. Aunque los datos de SG apoyan los resultados observados en términos de la variable primaria, cabe resaltar que el análisis principal de SG, definida como variable secundaria, no resultó estadísticamente significativo y las conclusiones en el

subgrupo de pacientes con enfermedad no visceral derivan de un análisis exploratorio de subgrupos en el que no existió plan previo para el control de la multiplicidad. La restricción de la indicación es además consistente con el hecho de que el grado de extensión de la enfermedad puede afectar a una terapia oncolítica como T-VEC ya que los pacientes en estadios más avanzados sufren un deterioro y progresión más rápida muchas veces incluso antes de que transcurra el tiempo suficiente para que se produzca la respuesta al tratamiento.

Si bien la indicación autorizada para T-VEC establece claramente restricciones a cerca del estadio de los pacientes y la necesidad de presencia de enfermedad no resecable, el análisis exploratorio de subgrupos de las variables de eficacia apunta un posible mayor efecto en los pacientes que recibieron T-VEC en primera línea con respecto a los que lo recibieron en líneas posteriores. Las diferencias obtenidas en estos subgrupos no resultaron concluyentes debido al hecho de que los pacientes que recibieron tratamiento en primera línea fueron mayoritariamente pacientes en estadios de enfermedad más tempranos (33% fueron pacientes en estadio IVM1b-c). Un 52% de los pacientes que recibieron tratamiento en líneas posteriores fueron de estadio IVM1b-c y por lo tanto la línea de tratamiento más que un predictor de actividad podía ser un artefacto. Para una enfermedad como melanoma donde el arsenal terapéutico hoy en día permite abordar la enfermedad desde diferentes estrategias resulta importante valorar las consecuencias de administrar una terapia para la que no es posible prever si el paciente responderá adecuadamente y cuya administración lleva implícito un retraso en la administración de otras terapias sistémicas que han demostrado incrementar la SG de los pacientes, especialmente en los pacientes que no respondan al tratamiento con T-VEC.

La tendencia actual para el tratamiento de pacientes en estadios IIIB, con metástasis en tránsito o satelitosis apunta hacia las terapias sistémicas. Algunas técnicas como los tratamientos locales paliativos y la perfusión de miembro aislado con quimioterapia han pasado a segunda línea con la llegada de las recientes terapias. En pacientes con enfermedad avanzada (irresecable III-IV) se deben realizar análisis para la detección de mutaciones. Los pacientes con mutaciones BRAF V600 obtendrían un beneficio rápido del tratamiento dirigido, mientras que los pacientes sin mutación sobre BRAF serían candidatos a recibir inmunoterapia al ser una población de pronóstico más favorable.

El subgrupo para el que el tratamiento con T-VEC ha sido autorizado, IIIB-IVM1a constituía el 57% de la población del ensayo 005/05. Si tenemos en cuenta las poblaciones de los ensayos principales que han dado lugar a la aprobación de ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab o los inhibidores BRAF (vemurafenib y dabrafenib este último en monoterapia o en combinación con trametinib) (8-13) alrededor del 80% de los pacientes presentaban estadios IVM1b o IVM1c, siendo bajo el porcentaje de pacientes con estadios IIIB-IIIC y IVM1a incluido en los mismos y no disponemos de datos aislados que permitan comparar la eficacia en estos subgrupos con respecto a T-VEC.

En función de las características basales de la población incluida en el ensayo 005/05, los candidatos a recibir T-VEC serían pacientes sin riesgo inmediato de progresión de la enfermedad o muerte por la ausencia de metástasis viscerales, lo cual permitiría, siempre evaluando caso a caso, contemplar la posibilidad de administrar terapia intralesional con T-VEC relegando la terapia sistémica a futuras líneas de tratamiento.

De hecho, un dato que resulta relevante es la mediana de tiempo hasta la respuesta al tratamiento que en el brazo de T-VEC fue de 4,1 meses (3,7 meses para el control) así como la mediana de tiempo hasta el fallo del tratamiento (aparición de enfermedad progresiva clínicamente relevante) que según el análisis final en los pacientes

no respondedores fue de 5,5 tanto para la población ITT como para el subgrupo de pacientes IIIB-IVM1a. Por un lado, considerando que la mediana de SG en el ensayo principal para el subgrupo de pacientes no respondedores al tratamiento con estadios IIIB-IVM1a que fue de 19,6 meses, la ventana de tiempo desde que se constata si existe o no actividad hasta la muerte de los pacientes es lo suficientemente amplia (alrededor de los 14 meses) como para considerar a los pacientes candidatos a segundas y terceras líneas de tratamiento sin perder la oportunidad de recibir otras terapias sistémicas con probada eficacia en líneas posteriores.

Por otro lado, los 4,1 meses es un tiempo mediano hasta la respuesta largo si tenemos en cuenta la existencia de alternativas terapéuticas con inicio de respuesta más rápido. Esto implica que los pacientes candidatos a recibir tratamiento con T-VEC deben tener una enfermedad poco sintomática que permita esperar el tiempo necesario hasta la respuesta sin la necesidad de considerar alternativas terapéuticas que produzcan respuestas más rápidas. Así, si el paciente necesita una rápida respuesta (dolor, motivos estéticos, sangrado, etc) T-VEC no parece ser la mejor alternativa.

Pese a que el beneficio del tratamiento con T-VEC en segunda línea no puede descartarse, cabe destacar que no existen datos sobre la eficacia del mismo administrado tras lo que actualmente se considerarían terapias de primera línea. Además parece difícil considerar T-VEC como tratamiento más allá de la primera línea si tenemos en cuenta que el fracaso a líneas previas pone de manifiesto la urgencia de tratamientos eficaces en el corto plazo y esperar una mediana de 4,1 meses hasta observar efecto de T-VEC en los pacientes respondedores no parece una opción real.

No ha sido posible identificar el subgrupo de pacientes más susceptible de responder al tratamiento con T-VEC en base a características biológicas de la enfermedad, propias de los pacientes o la presencia de biomarcadores. Se espera que algunas de estas incertidumbres queden resueltas con los datos de los estudios actualmente en curso.

Para la administración de T-VEC deben tenerse en cuenta ciertos aspectos prácticos que pueden ser limitantes en la práctica clínica diaria (14).

En base al perfil de seguridad de T-VEC, parece poco probable que la administración temprana del mismo pueda influir negativamente en la administración de terapias sistémicas. Un análisis intermedio de un ensayo fase Ib actualmente en curso en el que se evalúa la terapia combinada de T-VEC con ipilimumab (9) no mostró hallazgos importantes referentes a la toxicidad. Por otro lado, desde un punto de vista biológico es poco probable que T-VEC de lugar al desarrollo de resistencias a inhibidores BRAF o inhibidores de control inmunológico.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con T-VEC, en comparación con GM-CSF ha demostrado ser eficaz en términos de mejora de tasa de respuesta duradera en el tratamiento de melanoma avanzado (IIIB-IVM1a) no resecable metastásico y con lesiones inyectables para pacientes sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales. Actualmente los datos obtenidos en el subgrupo de pacientes con estadios IIIB-IVM1a parecen indicar que podría existir beneficio en términos de supervivencia global.

Para estos pacientes con metástasis no viscerales y poco sintomáticos en los que se considere el uso de este medicamento, se recomienda sopesar caso a caso el posible beneficio frente al retraso en la administración de otras terapias sistémicas que sí han demostrado aumentar la supervivencia global de los pacientes, tales como inhibidores BRAF/MEK o la inmunoterapia. Para aquellos pacientes que precisen de un tratamiento con inicio de acción

rápido, o muy sintomáticos o con que presenten elevado riesgo de progresión, se recomienda considerar otras opciones terapéuticas.

Para la administración de T-VEC deben tenerse en cuenta ciertos aspectos prácticos que pueden ser limitantes en la práctica clínica diaria.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Imlygic® (T-VEC).

REFERENCIAS

1. Martínez Jáñez N. Melanoma. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/informacion-tipos-cancer/melanoma> (Acceso Julio 2015).
2. Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. *Melanoma Res.* 2012 Sep 16.
3. Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, Sánchez MJ, Mateos A, Torrella A, Capocaccia R, Navarro C. Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii21-29.
4. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-de-Misa R et al. Registro nacional de melanoma cutáneo. Características del tumor en el momento del diagnóstico: 15 años de experiencia. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):789-799.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, Acceso Julio 2015.
6. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 1;33(25):2780-8.
7. Assessment Report For Imlygic (Talimogene laherparepvec). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002771/WC500201082.pdf.
8. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New Engl J Med* 2010; 363: 711-723.
9. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30.
10. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30.
11. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2507-16.
12. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):358-65.



13. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):320-30.
14. Ficha Técnica de Imlygic. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/002771/WC500201079.pdf.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Alfonso Berrocal

Servicio Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia.

Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde.

Comunidad Autónoma de Andalucía

Servei de Salut. Conselleria de Salut, Família i Benestar Social del Govern Balear.

Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y Farmacoeconomía.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Valencia.

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

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