

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

TALIMOGEN LAHERPAREPVEC (IMLYGIC®) EN EL MELANOMA IRESSECABLE LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO

1. RESUMEN

Con una mortalidad en España de 1.5 por 100.000, el melanoma es el tumor cutáneo con mayor mortalidad y se sitúa en la novena causa de cáncer en Europa. Se estima una tasa de incidencia en España en torno 5.2-8.6 nuevos casos /año por 100.000 habitantes.

Aproximadamente un 25% de los pacientes afectos de melanoma presentan estadios localmente avanzado o metastásico irsecable. Un 5 a 8% de estos pacientes desarrollarán metástasis en tránsito como resultado de émbolos tumorales atrapados en los vasos linfáticos de la dermis y subdermis, entre el sitio del tumor primario y los ganglios de drenaje regionales. La aparición de M1 en tránsito suele ser preludio de desarrollo de enfermedad sistémica. La clasificación actual del American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging and Classification (AJCC) de los pacientes con M1 en tránsito correlaciona con el estadio III, que se subdivide en estadio patológico IIIB y IIIC dependiendo de la presencia de ulceración en el tumor primario y de si se asocian con con M1 ganglionares micro/macrosópicas o en tránsito/satelitosis. Las supervivencias a los 5 años son del 59% y 40%, respectivamente. Hasta un 75% de los pacientes con M1 en tránsito desarrollarán enfermedad ganglionar o a distancia.

El estadio IV incluye a la enfermedad a distancia, donde M1a define metástasis cutáneas, subcutáneas y ganglionares a distancia, M1b metástasis pulmonares y M1c metástasis en otras vísceras o metástasis a distancia con una LDH elevada. Según la AJCC la supervivencia al año de 7,972 pacientes con melanoma estadio IV, fue del 62% para M1a, 53% para M1b y 33% para M1c.

Tabla 1.

Table 1. TNM Staging Categories for Cutaneous Melanoma		
Classification	Thickness (mm)	Ulceration Status/Mitoses
T		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1.00	a: Without ulceration and mitosis < 1/mm ² b: With ulceration or mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1.01-2.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T3	2.01-4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
T4	> 4.00	a: Without ulceration b: With ulceration
N		
	No. of Metastatic Nodes	Nodal Metastatic Burden
N0	0	NA
N1	1	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis†
N2	2-3	a: Micrometastasis* b: Macrometastasis† c: In transit metastases/satellites without metastatic nodes
N3	4+ metastatic nodes, or matted nodes, or in transit metastases/satellites with metastatic nodes	
M		
	Site	Serum LDH
M0	No distant metastases	NA
M1a	Distant skin, subcutaneous, or nodal metastases	Normal
M1b	Lung metastases	Normal
M1c	All other visceral metastases	Normal
	Any distant metastasis	Elevated

Abbreviations: NA, not applicable; LDH, lactate dehydrogenase.
 *Micrometastases are diagnosed after sentinel lymph node biopsy.
 †Macrometastases are defined as clinically detectable nodal metastases confirmed pathologically.

Las opciones de tratamiento para los pacientes con estadio IIIB y IIIC pueden ser muy variadas, puesto que la presentación puede ir desde un número limitado de lesiones pequeñas que se pueden resear quirúrgicamente, hasta incontables lesiones, que pueden ser voluminosas en zonas tratadas o no previamente. Por lo tanto, esta amplia gama de presentación requiere una valoración individualizada de cada paciente.

En los últimos años, la aparición y aprobación de nuevos tratamientos, basados en los conocimientos adquiridos sobre la biología molecular del melanoma y la regulación del sistema inmune, ha impactado en la supervivencia de pacientes con melanoma avanzado.

Tabla 2.

Table 2. Anatomic Stage Groupings for Cutaneous Melanoma								
	Clinical Staging*				Pathologic Staging†			
	T	N	M		T	N	M	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0	
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0	
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0	
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0	
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0	
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0	
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0	
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0	
III	Any T	N > N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0	
					T1-4a	N2a	M0	
				IIIB	T1-4b	N1a	M0	
					T1-4b	N2a	M0	
				IIIC	T1-4a	N1b	M0	
					T1-4a	N2b	M0	
				IIIC	T1-4a	N2c	M0	
					T1-4b	N1b	M0	
				IIIC	T1-4b	N2b	M0	
					T1-4b	N2c	M0	
				IIIC	Any T	N3	M0	
					Any T	Any N	M1	
IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1	

*Clinical staging includes microstaging of the primary melanoma and clinical/radiologic evaluation for metastases. By convention, it should be used after complete excision of the primary melanoma with clinical assessment for regional and distant metastases.

†Pathologic staging includes microstaging of the primary melanoma and pathologic information about the regional lymph nodes after partial (ie, sentinel node biopsy) or complete lymphadenectomy. Pathologic stage 0 or stage IA patients are the exception; they do not require pathologic evaluation of their lymph nodes.

Tratamientos sistémicos disponibles España:

- Ipilimumab
- Nivolumab
- Pembrolizumab
- Vemurafenib
- Dabrafenib
- Trametinib en combinación con Dabrafenib
- Cobimetinib en combinación con Vemurafenib
- DTIC

Tratamientos locorregionales que se emplean en melanoma irreseccable estadio IIIB/C:

- Perfusión/infusión aislada de miembro
- Electroquimioterapia
- Imiquimod, Interleucina-2 (IL-2) intralesional, Interferón-α (IFNα)
- Radioterapia

2. TÍTULO:

Indicación de Talimogen laherparepvec (T-VEC) para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable metastásico (IIIB, IIIC y IV-M1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis cerebrales.

3. FECHA DE EVALUACIÓN:

Febrero 2016

4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico

Talimogen laherparepvec

3.1.2. Nombre comercial

IMLYGIC®

3.1.3. Estructura química

Talimogén laherparepvec (T-VEC) es un virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) atenuado recombinante. Se ha generado modificando el genoma del VHS-1 *wild type*. Se han deleccionado las 2 copias de los genes, ICP34.5 e ICP47, y se ha llevado a cabo la inserción de la secuencia de codificación del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano (GM-CSF).

La delección del gen ICP34.5 (factor de neurovirulencia) suprime la replicación del virus en tejidos normales. La delección del gen ICP47, que en el virus *wild type* bloquea la presentación de antígenos, permite la sobre-expresión del gen US11 que facilita la replicación del virus modificado. También la expresión en las células infectadas de las moléculas MHC de clase I que pueden ser reconocidas por células T CD8.

La inserción de GM-CSF humano en el lugar de ICP34.5 causa la producción y liberación de GM-CSF humano que puede facilitar una respuesta inmune dirigida contra las células tumorales

T-VEC se produce en células Vero mediante tecnología del ADN recombinante.

3.1.4. Indicación clínica evaluada

T-VEC está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable metastásico (IIIB, IIIC y IV-M1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis cerebrales.

3.1.5. Laboratorio

Amgen

3.1.6. Grupo terapéutico y código ATC:

Virus oncolíticos. ATC L01XX51

4.1.7. Vía de administración

Inyección intralesional

3.1.7. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Farmacia hospitalaria

3.1.8. Presentaciones y precios.

T-VEC se proporciona en viales de un solo uso de 1 ml cada uno con dos concentraciones diferentes:

- 10^6 (1 millón) UFP/ml: sólo para la dosis inicial.
- 10^8 (100 millones) UFP/ml: para todas las dosis posteriores.

3.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

T-VEC es un virus oncolítico derivado del VHS-1.

T-VEC ha sido modificado para replicarse predominantemente dentro de las células neoplásicas y para producir la proteína estimuladora inmune GM-CSF humana. T-VEC causa su efecto anti-tumoral induciendo lisis de las células tumorales y la liberación de antígenos celulares derivados del tumor que, junto con la expresión GM-CSF, promoverán una respuesta inmunitaria antitumoral local y posiblemente sistémica. Además, mejorará la activación y reclutamiento de células dendríticas a través de la producción de GM-CSF, lo que puede llevar a un aumento de la presentación de antígenos del tumor por las células dendríticas promoviendo una activación antígeno-específica de las células T efectoras y contribuye de esta manera al potencial efecto anti-tumoral sistémico.

Mientras que la respuesta inmune antiviral protege a las células normales después de una infección por T-VEC, se ha mostrado que los tumores son susceptibles a la replicación y al efecto citolítico provocados por el virus VHS-1 deficientes en ICP34.5, entre los que se incluye T-VEC. La supresión de ICP47 evita la regulación negativa del MHC tipo I que ejerce el virus *wild type* y aumenta la expresión del gen US11 del VHS-1, aumentando de este modo la replicación vírica en las células tumorales.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

EMA 16/Diciembre/2015: T-VEC está recomendado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable metastásico (IIIB, IIIC y IV-M1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis cerebrales.

FDA 27/octubre/2015: Recomienda la comercialización de T-VEC para el tratamiento de pacientes con enfermedad regional o a distancia no reseca, inyectable y con limitada afectación visceral, no reseca quirúrgicamente. Máximo beneficio identificado para enfermedad IIIB, IIIC y IV-M1a.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

T-VEC se inyecta intralesionalmente en lesiones cutáneas, subcutáneas y/o ganglionares visibles en la piel, palpables o detectables mediante imágenes ecográficas. El volumen total de inyección para cada sesión de 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.

Tabla 3: Pauta posológica recomendada para T-VEC

Visita del tratamiento	Intervalo del tratamiento	Volumen máximo total de inyección	Concentraciones de la dosis	Priorización de las lesiones a inyectar
Inicial	-	Hasta 4 ml	10^6 (1 millón) UFP/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Inyectar en las lesiones más grandes primero. • Priorizar la inyección del resto de lesiones según el tamaño de la lesión hasta consumir el volumen máximo de inyección.
Segunda	3 semanas después del tratamiento inicial	Hasta 4 ml	10^8 (100 millones) UFP/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Inyectar primero en cualquier lesión nueva (lesiones que puedan haber aparecido desde el tratamiento inicial). • Priorizar la inyección del resto de lesiones según el tamaño de la lesión hasta consumir el volumen máximo de inyección.
Todas las visitas subsiguientes del tratamiento (incluida la de reinicio)	2 semanas después del tratamiento anterior	Hasta 4 ml	10^8 (100 millones) UFP/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Inyectar primero en cualquier lesión nueva (lesiones que puedan haber aparecido desde el tratamiento anterior). • Priorizar la inyección del resto de lesiones según el tamaño de la lesión hasta consumir el volumen máximo de inyección.

Determinación del volumen de inyección de T-VEC (por lesión)

El volumen de T-VEC que se inyectará en cada lesión depende del tamaño de la lesión y se debe estimar como se indica en la tabla 4. El volumen total de inyección para cada sesión del tratamiento debe ser como máximo de 4 ml.

Tabla 4: Selección del volumen de inyección de T-VEC según el tamaño de la lesión

Tamaño de la lesión	Volumen de inyección de T-VEC
> 5 cm	hasta 4 ml
de > 2,5 cm a 5 cm	hasta 2 ml
de > 1,5 cm a 2,5 cm	hasta 1 ml
de > 0,5 cm a 1,5 cm	hasta 0,5 ml
≤ 0,5 cm	hasta 0,1 ml

Preparación y administración T-VEC (según ficha técnica)

Antes de la inyección

- Descongelar el vial o viales de T-VEC a temperatura ambiente.
- Extraer la cantidad deseada de T-VEC del vial con una jeringa.
- El lugar de la inyección puede tratarse con un agente anestésico tópico. Se puede inyectar un anestésico inyectable en la periferia de la lesión, pero no debe inyectarse directamente en la lesión.
- Limpiar la lesión y las zonas circundantes con un algodón con alcohol y dejar secar.

Inyección

- Inyectar T-VEC intralesionalmente en lesiones cutáneas, subcutáneas y/o ganglionares visibles, palpables o detectables mediante guía ecográfica.
- Determinar el volumen de inyección para cada lesión utilizando la tabla 4 facilitada anteriormente.
- Utilizando un único punto de inserción, inyectar T-VEC siguiendo múltiples recorridos en la medida que lo permita el alcance radial de la aguja dentro de la lesión para lograr una dispersión completa y uniforme. Se pueden utilizar múltiples puntos de inserción si una lesión es más grande que el alcance radial de la aguja.
- Dispersar T-VEC completa y uniformemente dentro de la lesión sacando la aguja sin salir de la lesión. Redirigir la aguja tantas veces como sea necesario al mismo tiempo que se inyecta el resto de la dosis de T-VEC. Continuar hasta que toda la dosis se haya dispersado completa y uniformemente.
- Al retirar la aguja de la lesión, hacerlo lentamente para evitar el derrame o salpicaduras de T-VEC en el punto de inserción.
- Repetir estos pasos en otras lesiones en las que se deba inyectar. Utilizar una aguja nueva cada vez que se retire por completo la aguja de una lesión y cada vez que se inyecte una lesión diferente.

Después de la inyección

- Aplicar presión en el lugar de la inyección con una gasa estéril durante al menos 30 segundos.
- Limpiar el lugar de la inyección y la zona circundante con alcohol, y cubrir la lesión inyectada con un apósito absorbente y con un vendaje oclusivo seco.

Eliminación

Deseche todos los materiales que hayan estado en contacto con Imlygic (p. ej., el vial, la jeringa, la aguja, los algodones o las gasas) de conformidad con los procedimientos locales del centro.

Lesiones cutáneas

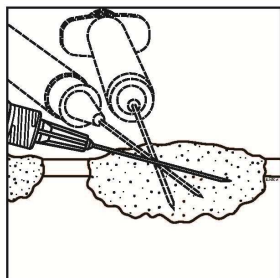


Figura 1.
Administración de la inyección en lesiones cutáneas

Lesiones subcutáneas

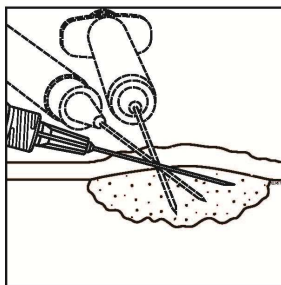


Figura 2.
Administración de la inyección en lesiones subcutáneas

Lesiones nodulares

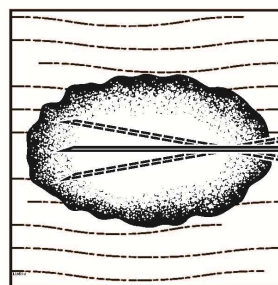


Figura 3.
Administración de la inyección en lesiones nodulares

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

La captación celular de T-VEC tiene lugar a través de receptores para VHS-1 presentes en células tumorales y no tumorales después de la inyección local en las lesiones tumorales. Como T-VEC se inyecta y se replica dentro del tumor, la biodisponibilidad y la concentración sistémica de T-VEC no son predictivas de la actividad del fármaco y, por lo tanto, no han sido evaluadas.

4.2.4.2. Distribución

La biodistribución y propagación de T-VEC administrado intralesionalmente se está investigando en un estudio clínico en pacientes con melanoma. Los resultados intermedios de 30 pacientes muestran que el ADN de T-VEC se detecta en sangre a concentraciones transitorias y bajas en el 90% de los pacientes, y en la orina en el 20% de los pacientes del estudio. La proporción de pacientes con ADN de T-VEC detectable en sangre y en orina fue más alta durante el segundo ciclo. El ADN de T-VEC se detecta en muestras de lesiones inyectadas en aproximadamente el 90% de los pacientes. No obstante, solo el 14% de los pacientes dio positivo para virus infeccioso mediante un ensayo de Dosis Infecciosa de Cultivo de Tejidos 50% (DICT₅₀), todos en el plazo de 8

días desde de la administración del tratamiento. El 17% de las muestras de la parte externa del vendaje oclusivo dieron un resultado positivo para el ADN de T-VEC, pero ninguna dio positivo para el test de presencia de virus infeccioso. Entre las muestras de la mucosa oral, sólo 1 muestra presentó ADN detectable de T-VEC, pero la muestra no dio positivo para la presencia de virus infeccioso. T-VEC es un HSV-1 genéticamente modificado de doble cadena de ADN, envuelto, que no se integra en el DNA del huésped.

4.2.4.3. Metabolismo

T-VEC se degrada mediante vías catabólicas de proteínas endógenas y del ADN.

4.2.4.4. Eliminación

T-VEC se elimina a través de mecanismos generales de defensa del huésped (p. ej., autofagia, anticuerpos anti-HSV...).

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

OPTiM 005/05: Andtbacka RH. J Clin Oncol. 2015 Sep 1;33(25):2780-8.
Estudio 002/03: Senzer NN. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5763-71.
EMA Assessment Report

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

OPTiM 005/05

Ensayo clínico fase III prospectivo, aleatorizado y multicéntrico que comparó T-VEC (administrado intralesionalmente) vs GM-CSF administrado por vía subcutánea en pacientes con melanoma en estadios IIIB, IIIC y IV considerado irresecable quirúrgicamente.

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:1 para recibir T-VEC (n=295) o GM-CSF (n=141).

Los criterios de selección incluyeron pacientes con lesiones o agregados de lesiones \geq 10mm en el diámetro mayor, ECOG 0-1 y enfermedad visceral limitada (no más de 3 lesiones metastásicas viscerales, excepto pulmón). LDH \leq 1.5 LSN. Pacientes con enfermedad visceral masiva, lesiones herpéticas en la piel, o que recibían tratamiento con retrovirales fueron excluidos.

La variable principal fue la tasa de respuesta duradera (TRD) que se definió como el porcentaje de pacientes con respuesta parcial (RP) o respuesta completa (RC) con una duración continuada de al menos 6 meses, valorada mediante revisión central enmascarada de imágenes clínicas fotográficas y radiológicas. Otras variables secundarias principales incluyeron la tasa de respuesta global (TRG), la supervivencia global (SG), el tiempo hasta respuesta, la duración de la misma y el tiempo hasta fallo al tratamiento. Para la evaluación de las respuestas se utilizó la versión modificada de los criterios de respuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La elección de GM-CSF como el comparador en el estudio OPTIM 005/05 fue aceptada por la Food and Drug Administration (FDA) y analizada con el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP). El CHMP concluyó que con vistas a una autorización de comercialización, GM-CSF podía utilizarse como comparador teniendo en cuenta el contexto en que se llevó cabo el ensayo clínico.

Un total de 436 pacientes fueron asignados a tratamiento conformando la población por intención de tratamiento (ITT), de los cuales 295 pacientes recibieron T-VEC y 141 recibieron GM-CSF. Un 30 % de los pacientes presentaron estadio IIIB y IIIC, un 27.1% IV-M1a y un 22% IV-M1c. El 47% no había recibido antes terapia sistémica para la enfermedad metastásica. En el 68.6% de los pacientes se desconocía el estatus mutacional de BRAF. De los conocidos, un 15.8% fueron BRAF positivo y 15.6% BRAF negativo.

Por protocolo los pacientes fueron tratados durante un mínimo de 6 meses (aunque aumentase el tamaño de las lesiones existentes y/o apareciesen nuevas lesiones) para permitir una respuesta anti-tumoral retardada mediada por el sistema inmune. El tratamiento se podía suspender antes a criterio del investigador si deterioro clínico o disponibilidad de tratamiento alternativo.

Tabla 4. Resumen del diseño del estudio: Ensayo clínico fase III prospectivo, aleatorizado y multicéntrico que comparó T-VEC (administrado intralesionalmente) vs GM-CSF administrado por vía subcutánea en pacientes con melanoma en estadios IIIB, IIIC y IV considerado irreseccable quirúrgicamente
Referencia. Andtbacka JCO 2015

Resumen del ensayo:

T-VEC vs GM-CSF en pacientes con melanoma, con lesiones o agregados de lesiones ≥ 10 mm en el diámetro mayor, ECOG 0-1 y enfermedad visceral limitada (no más de 3 lesiones metastásicas viscerales, excepto pulmón).

Tipo de ensayo clínico

Fase III

Nº de pacientes:

436 pacientes. Aleatorizaron 2:1

T-VEC (n=295)

GCSF (n=141)

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control

Fármaco en investigación: T-VEC administrado mediante inyección intralesional a una concentración inicial de 10^6 (1 millón) UFP/ml el día 1, seguida de una concentración de 10^8 (100 millones) UFP/ml el día 21 y cada 2 semanas desde ese momento a una dosis de hasta 4 ml.

Fármaco control: GM-CSF 125 mg/m² x 14 días cada 28 días

Duración del tratamiento

Hasta progresión clínica relevante, intolerancia, retirada del consentimiento, respuesta completa, no respuesta al tratamiento en 12 meses, o desaparición de las lesiones inyectables. Los pacientes que experimentaron una respuesta a los 12 meses de tratamiento podían continuar con el tratamiento hasta un máximo de 6 meses adicionales.

Objetivos:

- objetivo principal

Tasa de respuesta duradera (TRD) que se definió como el porcentaje de pacientes con respuesta parcial (RP) o respuesta completa (RC) con una duración continuada de al menos 6 meses, mediante revisión central enmascarada.

- objetivos secundarios

Tasa de respuesta global (TRG), la supervivencia global (SG), el tiempo hasta respuesta, la duración de la misma y el tiempo hasta fallo al tratamiento.

- Variables:

- variable principal : TRD
- variables secundarias: TRG /SG

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Confirmación histológica de melanoma irresecable, est IIIb/c o IV
- Lesiones inyectables, directamente o mediante control ecográfico (al menos una lesión cutánea, subcutánea o ganglionar o conjunto de lesiones de ≥ 10 mm de diámetro)
- Enfermedad medible bidimensionalmente
- LDH ≤ 1.5 LSN
- ECOG ≤ 1
- Correcta función orgánica
- Pacientes con enfermedad autoinmune que no requiera altas dosis de corticoides

Exclusión:

- Pacientes que requieren tratamiento intermitente o crónico con agentes antivirales o altas dosis de corticoides
- Pacientes con melanoma ocular o de mucosas
- M1 óseas
- M1 cerebrales activas
- Más de 3 m1 viscerales (a excepción de pulmonares o adenopatías asociadas a órganos viscerales)
- Cualquier m1 visceral de > de 3 cm

- Análisis estadístico

El tamaño de la población prevista era de 430 pacientes (aleatorizados 2:1). Esto proporcionó 95% y 90% de potencia para una two-side α de 0,05 mediante la prueba exacta de Fisher en las poblaciones por intención de tratar y por protocolo, respectivamente, para detectar una diferencia TRD estimada de 13% frente al 3%.

Los análisis primarios de eficacia se basaron en la población por intención de tratar. El análisis de seguridad incluyó a pacientes que recibieron al menos una dosis de T-VEC o GMCSF. El análisis primario de OS precisaba al menos 290 eventos con 90% de potencia para detectar un HRde 0,67 con two-side α de 0,05. Un comité central de revisión evaluó las diferencias en TRD entre los brazos de usando la fórmula de Fisher.

SG, tiempo al fallo del tratamiento, tiempo a la respuesta, y duración de la respuesta se evaluaron mediante log-rank tests y Cox proportional hazards models.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

Debilidades

- El brazo control no es el adecuado, QT con DTIC o a criterio del investigador hubiera reflejado la práctica clínica más frecuente durante el tiempo que se llevó a cabo el estudio.
- En la mayoría de los pacientes el estatus de BRAF era desconocido por lo que el estudio no aporta información sobre el efecto de T-VEC en función de esta característica en TRD o SG
- TRD no es un endpoint adecuado
- Tiempo a la respuesta prolongado que puede comprometer el inicio de un tratamiento posterior
- El contexto terapéutico ha cambiado con disponibilidad de fármacos más eficaces
- Administración puede ser compleja por las medidas de seguridad recomendadas y metodología de administración

Fortalezas

- T-VEC presenta un efecto sistémico inmune. Induce respuestas en un 15% de lesiones viscerales y 33% de lesiones no viscerales no inyectadas.
- TRD est IIIB/C 33 vs 0% , M1a 16 vs 2.3%, con T-VEC vs GM-CSF respectivamente.
- En los pacientes respondedores, mediana de duración de la respuesta no alcanzada

Tabla 5

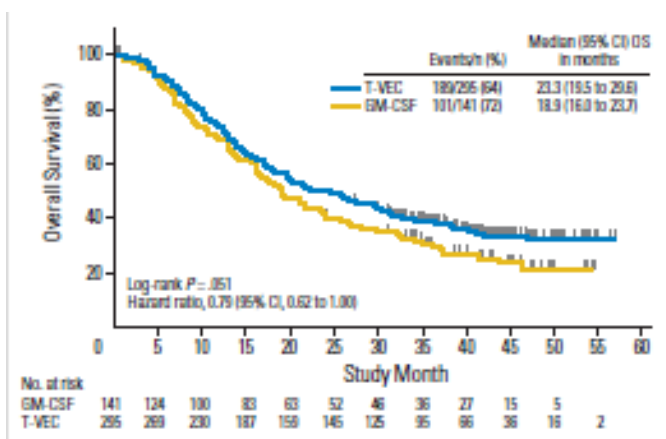
	Variable del estudio	T-VEC N = 295	GM-CSF N = 141
Tasa de respuesta duradera	Principal	16,3% (n = 48) (IC 95%: 12,1; 20,5)	2,1% (n = 3) (IC 95%: 0,0; 4,5)
		Odds ratio 8,9; (IC del 95%: 2,7; 29,2) $p < 0,0001$	
Tasa de respuesta global (% RC, % RP)	Secundaria	26,4% (n = 78) (IC 95%: 21,4%, 1,5%) (10,8% RC, 15,6% RP)	5,7% (n = 8) (IC 95%: 1,9%, 9,5%) (0,7% RC, 5% RP)
Supervivencia global	Secundaria	Mediana 23,3m (IC95%: 19,5; 29,6)	Mediana 18,9m (IC del 95%: 16,0; 23,7)
		HR: 0,79; (IC del 95%: 0,62; 1,00) $p = 0,051$	
Duración de la respuesta	Secundaria	No alcanzado (Intervalo: de > 0,0 a > 16,8 meses)	Mediana 2,8 m (Intervalo: de 1,2 a > 14,9 meses)
		HR: 0,46; (IC del 95%: 0,35; 0,60)	
Tiempo hasta la respuesta (mediana)	Secundaria	4,1 m	3,7 m
Tiempo hasta el fracaso del tratamiento (mediana)	Secundaria	8,2 m (IC 95%: 6,5; 9,9)	2,9 m (IC95%: 2,8; 4,0)
		HR: 0,42; (IC del 95%: 0,32; 0,54)	

A. Eficacia

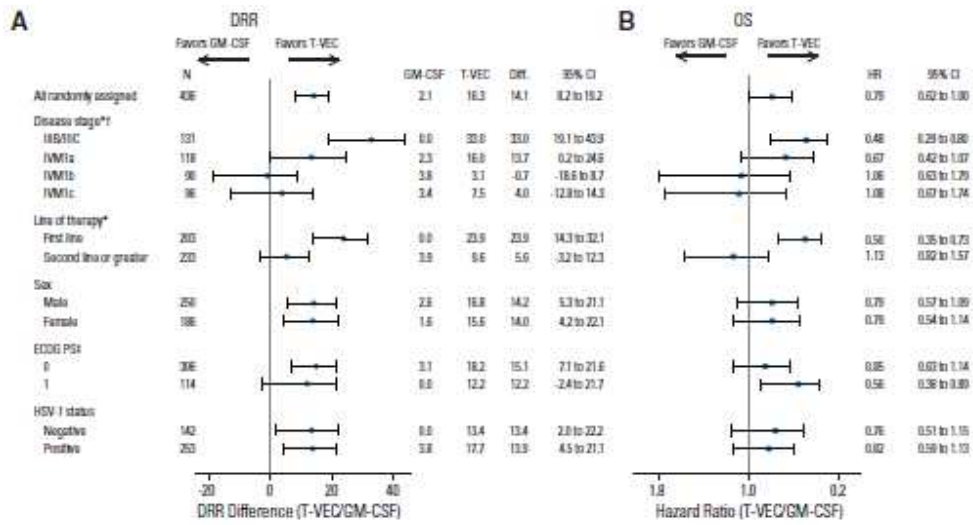
Response	T-VEC (n = 295)	GM-CSF (n = 141)	P	Difference		
				%	95% CI	
DRR						
Patients with durable response, No.	48	3	< .001			
DRR, %*	16.3	2.1				
95% CI	12.1 to 20.5	0 to 4.5				
Unadjusted odds ratio	8.9					
95% CI	2.7 to 29.2					
ORR						
CR						
No.	32	1	< .001†			
%	10.8	< 1				
PR						
No.	46	7				
%	15.6	5.0				
ORR, %*	26.4	5.7				
95% CI	21.4 to 31.5	1.9 to 9.5				
Duration of response						
Patients with response, No.	78	8				
Median	NE	2.8				
95% CI		1.2 to NE				
Probability of being in response for all responders‡						
For ≥ 9 months, %	68	47				
95% CI	55 to 78	12 to 76				
For ≥ 12 months, %	65	47				
95% CI	51 to 76	12 to 76				
OS						
Estimated OS probability, %						
At 12 months	74	69		4.6	-4.7 to 13.8	
At 24 months	50	40		9.5	-0.5 to 19.6	
At 36 months	39	30		9.5	-1.2 to 18.1	
At 48 months	33	21		11.3	1.0 to 21.5	

Abbreviations: CR, complete response; DRR, durable response rate; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; HSV, herpes simplex virus; NE, not estimable; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PR, partial response; T-VEC, talimogene laherparepvec.
 *CIs for DRR and ORR were calculated using asymptotic normal approximation.
 †No α was allocated for this evaluation of statistical significance.
 ‡Kaplan-Meier estimate.

B. Análisis Supervivencia global en la población con intención de tratar.



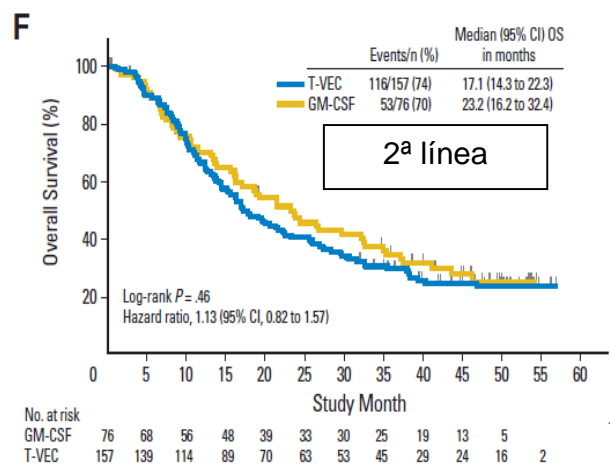
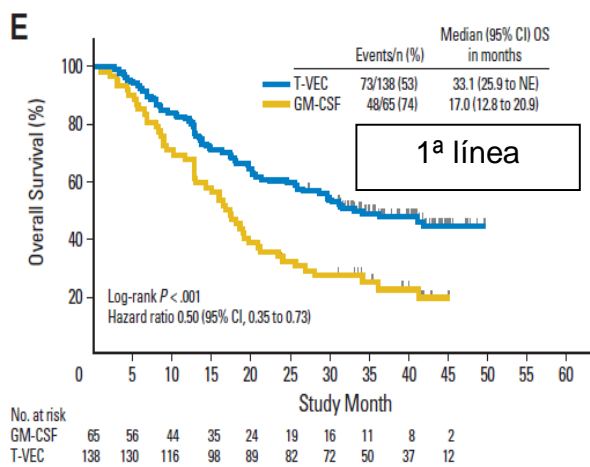
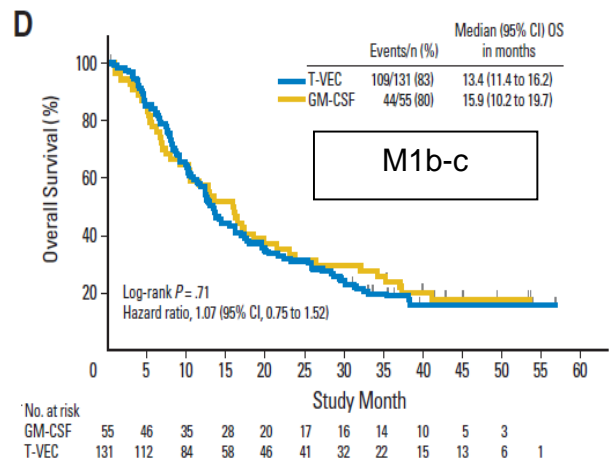
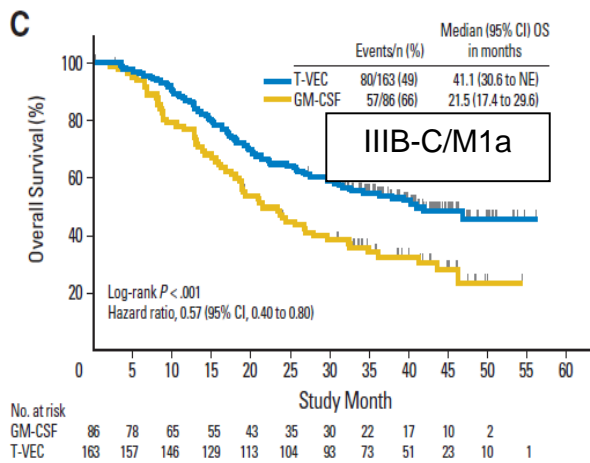
C. Análisis de subgrupos



Diferencias en TRD más pronunciadas entre los brazos de T-VEC y GM-CSF en pacientes con estadio IIIB o IIIC (33 vs 0%) y M1a (16 vs 2%); en pacientes sin tratamiento previo para melanoma avanzado (24 vs 0%).

Diferencias en SG más pronunciadas en pacientes con estadio IIIB o IIIC (HR 0.48) y sin tratamiento previo (HR 0.50).

La proporción de pacientes que recibieron tratamiento antimelanoma a la progresión fue similar entre los dos brazos.



- C: SG en pacientes con estadios IIIB-C y M1a según brazo de tratamiento
 D: SG en pacientes con estadios M1b-c según brazo de tratamiento
 E: SG en pacientes que recibieron ambos tratamientos en primera línea
 F: SG en pacientes que recibieron ambos tratamientos en segunda línea

Estudio 002/03

Estudio fase II, abierto, de un solo brazo para evaluar eficacia de T-VEC. 50 pacientes con melanoma irreseccable estadio IIIC (10 pacientes) a IV (40 pacientes). Objetivo primario: Tasa de respuesta. Objetivos secundarios: Tiempo a la respuesta, SG, Tiempo a la progresión. Los pacientes recibieron 8 dosis de T-VEC durante un período de 15 semanas, en el esquema y dosis recomendadas. Tasa de respuesta global (valorada por los investigadores) 26% (ver Tabla 6) con regresiones de lesiones inyectadas y a distancia.

Tabla 6.

Table 2. Response Correlations					
Variable	Overall No. of Patients (N = 50)	No. of Patients per Response Group			% of Patients With CR + PR (n = 26)
		PR (n = 5)	CR (n = 8)	CR + PR (n = 13)	
Stage					
IIIc	10	2	2	4	40
IV M1a	16	1	4	5	31
IV M1b	4	0	1	1	25
IV M1c	20	2	1	3	15
LDH					
< ULN	37	4	8	12	32
> ULN	13	1	0	1	8
ECOG PS					
0	31	3	5	8	26
1	19	2	3	5	26
Prior therapy					
No*	13	1	3	4	31
Yes	37	4	5	9	24

NOTE. Responses noted relate to those achieved with JS1/34.5-/47-/GM-CSF treatment alone (ie, without additional surgery) and also do not include responses that occurred after additional post-protocol extended treatment.
Abbreviations: PR, partial response; CR, complete response; LDH, lactate dehydrogenase; ULN, upper limit of normal; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.
*Excludes surgery, radiation, and adjuvant therapy.

4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados

El ensayo clínico OPTIM cumple con su objetivo principal (TRD, 16.3 vs 2.1%), asumiendo las pre-especificaciones estadísticas contempladas a priori en el diseño del estudio. El ensayo no cumple con los objetivos secundarios fundamentales (SG y TRG).

El objetivo primario TRD no es habitual para un estudio de registro puesto que no es un endpoint validado para ensayo clínico ni para melanoma. Hubiera sido preferible usar medidas de eficacia como SG y SLP, ya que además se incluían pacientes con enfermedad estadio IV, desde M1a hasta M1c.

El brazo control no es el adecuado. Durante el tiempo en que este ensayo se llevó a cabo, QT con dacarbacina u otro citostático a criterio del investigador hubiera sido un brazo control más apropiado y generalizable.

Este tipo de estrategia terapéutica estaría limitada a un subgrupo de pacientes muy concretos, en vista de los resultados publicados, para melanoma estadio IIIB y IIIC irreseccable, pues disponemos actualmente de otras opciones de tratamiento sistémico de superior eficacia. Sin embargo, en la subpoblación de pacientes IIIB-IIIC tasa de respuesta duradera, dependiendo de la extensión de la enfermedad y

características clínicas del paciente puede ser un efecto clínico relevante. En el análisis de subgrupos, la TRD en estadio IIIB/C 33 vs 0% para T-VEC vs GM-CSF respectivamente. Tiempo al fracaso del tratamiento 8.2 vs 2.9m para T-VEC vs GM-CSF respectivamente. El estudio pivotal no aporta información de las características clínicas que deberían tener estos pacientes, por lo que se debería determinar a juicio clínico en función de los resultados del estudio, características clínicas del paciente y de la enfermedad, y procedimientos de administración de T-VEC.

El efecto en TRD y SG es menos robusto para los pacientes M1a. Se observó poco efecto en pacientes estadio M1b y M1c. Respuesta de un 15% del total de lesiones viscerales no inyectadas y 33 % del total de no viscerales no inyectadas con T-VEC evidencia actividad sistémica de T-VEC. La relevancia clínica de este efecto en SG hay que interpretarla con cautela para poder recomendar T-VEC a pacientes con enfermedad estadio IV, incluso M1a (indicación aprobada). La mediana de SG en la población con intención de tratar fue 23.3m para T-VEC y 18.9m para GM-CSF, HR 0.79, $p=0.051$ y un objetivo secundario. Aunque el efecto en SG parece mayor en pacientes con estadio IIIB-IVa (la mediana de SG fue 41.1m para T-VEC y 21.5m para GM-CSF, HR 0.57 $p<0.01$, fig A pág 15) estos datos están basados en análisis exploratorios de subgrupos. La TRD para T-VEC en los pacientes con estadio IV-M1a fue del 16 vs 2.3% para GM-CSF. Por lo tanto, la existencia de otras opciones terapéuticas con un efecto establecido en SG y tasas de respuesta más elevadas (inmunoterapia y terapia diana anti-BRAF/MEK) se debería considerar cuando se evalúa la mejor opción de tratamiento para pacientes con melanoma estadio IV-M1a. También es importante mencionar que no disponemos de estudios comparativos con otras alternativas terapéuticas en esta toma de decisiones.

El análisis de subgrupos para TRD indica que la eficacia es más pronunciada en pacientes estadio IIIB-IIIC y sin tratamiento previo. No se puede saber si ese efecto positivo en primera línea es por no haber recibido tratamiento previo o porque los pacientes están en una etapa biológica más temprana de su enfermedad. Además, actualmente disponemos de otras terapias sistémicas de demostrado beneficio clínico a valorar preferentemente en primera línea. Por lo que este análisis de subgrupos en función de línea de tratamiento no descarta que T-VEC también se pueda utilizar en pacientes que han progresado a tratamiento previo.

Entre los pacientes sin M1 viscerales en el momento basal aproximadamente un 14% de pacientes tratados con T-VEC y GM-CSF experimentaron recidivas a distancia. Por lo que T-VEC no parece prevenir o retrasar el desarrollo de micrometástasis a nuevas metástasis.

Todos los sub-análisis hay que interpretarlos con cautela pues son exploratorios. El efecto en SG en la población total no queda demostrado en el estudio.

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

The role of regional therapies for in-transit melanoma in the era of improved systemic options. **Cancers** 2015, 7:1154-1177. Revisión de autores estadounidenses. Los autores concluyen que no hay consenso para el manejo

óptimo del melanoma con M1 en tránsito. Los pacientes necesitan una evaluación personalizada. Dadas las elevadas tasas de respuesta de la perfusión/infusión aislada de miembros, consideran es una opción a considerar en primera línea de tratamiento, y reservar el tratamiento sistémico en caso de recidiva. No posicionan a T-VEC aunque lo discuten como una opción más.

Intralesional Immunotherapy for Melanoma. **Journal of Surgical Oncology 2014; 109:320–326**. Revisión de autores australianos. Discuten el desarrollo histórico de diferentes inmunoterapias intralesionales, incluido T-VEC. En el panorama actual de opciones de tratamientos sistémicos sugieren un papel secundario a las terapias intralesionales para pacientes que hayan progresado a éstos o no sean candidatos de inicio.

4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Las guías SEOM del 2015 no contemplan el uso de T-VEC en pacientes con melanoma localmente avanzado ni metastático irresecable.

Las guías ESMO 2015 recomiendan en casos de enfermedad no resecable con M1 en tránsito terapias locorregionales entre ellas T-VEC preferentemente en el contexto de un ensayo clínico.

Las guías SEOM y ESMO se publicaron antes de la aprobación de TVEC por la EMA

Las guías NCCN del manejo del melanoma, en su versión de 2016 (v2), recomiendan T-VEC como una opción de tratamiento para la enfermedad est III con M1 en tránsito en primera línea. La guía refleja que no hay consenso en el manejo óptimo en esta situación. Para melanoma metastásico M1a el tratamiento sistémico es la opción preferida, y T-VEC es una opción a considerar en pacientes muy seleccionados basándose en datos de una respuesta duradera (> 6m) en un 16% de casos.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Tabla 5	Fármaco 1 PEMBROLIZUMAB (KeyNote 006)	Fármaco 2 NIVOLUMAB (CA209-066)	Fármaco 3 IPILIMUMAB (CA 209-024)	Fármaco 5 CARBO-TAXOL
Presentación	iv	iv	iv	iv
Posología	10mg/kg/2-3sem	3mg/kg/2sem	10mg/kg/3sem	Carbo AUC6 + Taxol 225mg/m2
Nº pacientes	834	418	502	270
Pais de estudio	Internacional (España)	Internacional (España)	Internacional (España)	Internacional
Comparador	Ipilimumab	DTIC	DTIC	Carbo-Taxol sorafebib
Tasa de respuestas	34-33% vs 12%	40 vs 13.9%	15.2 vs 10.3%	11%
Duración de la respuesta	NA	NA vs 6m	19.3 vs 8.1m	ND
Supervivencia libre de progresión	5.5-4.1 vs 2.8m HR 0.58/0.58	5.1 vs 2.2m HR 0.43	ND HR 0.76	17.9sem

Supervivencia Global	NA HR 0.63/0.69	NR vs 11.2 HR 0.43	11.2 vs 9.1m HR 0.72	42 sem
SG a los 12m SG a los 24m	74-68 vs 58%	70.7 vs 46.3% 57.7 vs 26.7 %	47.3 vs 36.3% 28.9 vs 17.8%	ND
% III % M1a	3.7 10.2	III, M1a, M1b 39%	2.8 16	2 8
Características diferenciales	Estudio en primera línea de tratamiento y aleatorizado. Brazo control es Ipilimumab, actualmente tratamiento de primera línea en igual población de pacientes. Este estudio no utiliza la dosis aprobada.	Estudio en primera línea de tratamiento y aleatorizado. Brazo control DTIC. Objetivo principal OS y PFS.	Estudio en primera línea de tratamiento y aleatorizado. Brazo control DTIC. Ipilimumab se administró a una dosis mayor a la aprobada y en combinación con DTIC. Datos de supervivencia disponibles a 5 años	Este estudio aleatorizado aporta datos de respuesta y PFS para Carbo-taxol en 1ª línea de tratamiento.

Tabla 5	Fármaco 1 VEMURAFENIB (BRIM3)	Fármaco 2 DABRAFENIB (BREAK3)	Fármaco 3 Dabrafenib+ Trametinib (COMBI-V)	Fármaco 6 Dabrafenib+ Trametinib (COMBI-D)	Fármaco 6 Vemurafenib+ Cobimetinib (COBRIM)
Presentación	vo	vo	vo	vo	vo
Posología	Vemurafenib 960mg/12h	Dabrafenib 150mg/12h	Dabrafenib 150mg/12h +Trametinib 2mg/d	Dabrafenib 150mg/12h +Trametinib 2mg/d	Vemurafenib 960mg/12h +Cobimetinib 60mg/d
Nº pacientes	675	250	704	423	495
Pais de estudio	Internacional	Internacional (España)	Internacional	Internacional (España)	Internacional (España)
Comparador	DTIC	DTIC	Vemurafenib	Dabrafenib	Vemurafenib
Tasa de respuestas	57 vs 9%	vs %	66 vs 53%	69 vs 53%	69 vs 50%
Duración de la respuesta	--	--	13.8 vs 8.5m	12.9 vs 10.6	12.9 vs 9.3
Supervivencia libre de progresión	6.9 vs 1.6m HR 0.38	6.9 vs 2.7 m HR 0.37	12.6 vs 7.3 HR 0.61	11 vs 8.8 HR 0.67	12.2 vs 7.2 HR 0.58
Supervivencia Global	13.6 vs 9.7m HR 0.70	20 vs 15.6m HR 0.77	25.6 vs 18m HR 0.66	25.1 vs 18.7m HR 0.71	22.3 vs 17.4m HR 0.70
SG a los 12m SG a los 24m	--	--	73 vs 64% 51 vs 38%	74 vs 68% 51 vs 42%	75 vs 64% 48 vs 38%
% III % M1a	5 11	3 12	6 15	2 9	9 16
Características diferenciales	Estudio en primera línea de tratamiento y aleatorizado. Brazo control DTIC. Objetivo principal	Estudio en primera línea de tratamiento y aleatorizado 3:1. Brazo control DTIC. Objetivo principal	Estudio en primera línea aleatorizado. Aporta datos de respuesta, SG y SLP para el combo	Estudio aleatorizado en primera línea. Aporta datos de respuesta, SG y	Estudio aleatorizado en primera línea. Aporta datos de respuesta, SG y

	OS.	PFS. Cross-over permitido en el brazo de DTIC a la progresión.	antiBRAF vs vemurafenib. Datos de supervivencia a 2 años.	SLP para el combo antiBRAF vs la monoterapia. Datos de supervivencia a 2 años.	SLP para el combo antiBRAF vs la monoterapia. Datos de supervivencia a 2 años.
--	-----	--	---	--	--

4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

TERAPIA SISTÉMICA (Ver datos reumen Tabla 5.1)

La aprobación e introducción de los inhibidores de BRAF en monoterapia o en combinación y de las inmunoterapias con Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab para el tratamiento del melanoma metastásico ha cambiado radicalmente el panorama terapéutico de esta enfermedad. Todos estos tratamientos han demostrado beneficio clínico en términos de SG, SLP y respuesta. Aunque la mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios eran pacientes con enfermedad estadio IV, también se permitió la inclusión de pacientes con enfermedad estadio III irresecable. Por lo tanto los resultados pueden ser extrapolados a esta población.

TERAPIA LOCORREGIONALES

Los tratamientos locorregionales para enfermedad estadio III no resecable se han desarrollado en un contexto de escasez de tratamientos para el melanoma no resecable y con el objetivo de tratar y paliar la situación local. Las tasas de respuesta a los tratamientos sistémicos existentes eran bajas (<15% para DTIC considerado el agente standard) y sin un beneficio demostrado en supervivencia.

Existe una amplia gama de opciones de tratamiento local para el melanoma con M1 en tránsito, que incluyen la resección quirúrgica, tratamientos tópicos e intralesionales, y radioterapia local. Además de terapias regionales como la infusión/perfusión aislada de miembro, y la electroquimioterapia.

Las terapias lesionales e intralesionales incluyen la aplicación de imiquimod, IL-2, IFN-alfa, BCG. En general son estudios pequeños o series de casos, con tasas de respuesta del 90-47% y de duración variable. El papel principal es el de paliar síntomas en pacientes de riesgo a seguir otras terapias más agresivas o servir de complemento a tratamientos más definitivos.

La radioterapia puede tener un papel beneficioso en la paliación local de síntomas de M1 en tránsito muy extensas o voluminosas que cursen con sangrado o dolor.

La perfusión aislada de miembro con melfalán +/- TNF se ha indicado para el tratamiento de enfermedad cutánea/subcutánea de extremidades. Esta estrategia ha demostrado tasas de respuestas del 60-80% pero sin beneficio en supervivencia. No se ha comparado con tratamiento sistémico. Es un tratamiento que se realiza en centros seleccionados y necesita quirófano, anestesia general y un circuito de circulación extracorpórea.

Otra estrategia sería la electroquimioterapia que consiste en el uso de un citotóxico sistémico o intralesional y de la aplicación de pulsos eléctricos sobre M1 cutáneas o subcutáneas a tratar. Tasas de respuesta del 90 al 50%, duración variable y sin beneficio en supervivencia. Requiere aparataje específico y solo se realiza en algunos centros.

No se han realizado estudios comparativos directos entre la administración de terapia sistémica o locorregional para el tratamiento del melanoma estadio III no resecable. Por lo tanto, la decisión clínica de iniciar un tratamiento locorregional en primera línea antes que uno sistémico debe ser individualizada en función de las características clínicas de cada paciente (localización, número de lesiones a tratar, tamaño, toxicidades y comorbilidades).

A la vista de los datos disponibles es muy probable que los pacientes con melanoma estadio III no resecable reciban tratamientos con terapia anti-BRAF/MEK o anti-PD1 en primera línea de tratamiento, y que las terapias locorregionales, incluidas T-VEC, aporten una opción de tratamiento adicional a los pacientes que fallan a inmunoterapia o terapia diana o que por diversas razones no hayan podido recibir estos tratamientos.

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

EMA: Informe EMA/734400/2015 con fecha 16 de Diciembre 2015 recomienda la comercialización de T-VEC para el tratamiento de adultos con melanoma localmente avanzado o metastático no resecable, estadios IIIB, IIIC y IV-M1a sin M1 en hueso, SNC, pulmón u otras vísceras, sujeto a las siguientes condiciones:

- Informes de seguridad periódicos
- Plan de minimización de riesgos
- Programa educacional que informe de los riesgos asociados a T-VEC
- Programa educacional para profesionales de la medicina y otros profesionales de la salud
- Programa educacional para pacientes y cuidadores
- Presentar los resultados de estudios de biomarcadores, neoadyuvancia y de combinación con pembrolizumab de T-VEC

FDA: Informe CTGTAC/ODAC Meeting Briefing Document con fecha 29 de Abril 2015 recomienda la comercialización de T-VEC para el tratamiento de pacientes con enfermedad regional o a distancia no resecable, inyectable y con limitada afectación visceral, no resecable quirúrgicamente. Máximo beneficio identificado para enfermedad IIIB, IIIC y IV-M1a. Se acompaña también de un plan de minimización de riesgos.

4.6.2. Categorización

Sustancia activa nueva. Virus oncolítico derivada del HSV-1.

4.6.3. Innovación

Nuevo agente terapéutico basado en virus modificados genéticamente y administrados de manera intralesional que basan su mecanismo de acción en la liberación de productos celulares que causan respuestas inflamatorias e inmunes anti-tumorales dirigidas contra la célula tumoral infectada.

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

No existen marcadores validados clínicamente, a día de hoy, que permitan predecir la eficacia de T-VEC

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

En 2012 la incidencia de melanoma fue de 5.000 nuevos casos en España, con 967 muertes por melanoma. Según la fuente Decision Resources Report 2014, la previsión de incidencia de melanoma metastásico en España para los años 2016-2019 estaría en torno a 1000 casos anuales. Asumiendo hasta un 15-20% de ellos estadios III y M1a, tendríamos cada año aproximadamente 150-200 pacientes que podrían recibir este tratamiento en España.

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

El beneficio que aporta T-VEC es una TRD del 16.3%. Están disponibles otras terapias sistémicas en la misma indicación con un impacto en SG, SLP y respuesta mayor. En cuanto a recibir T-VEC u otras terapias loco-regionales, T-VEC puede inducir respuesta en lesiones no tratadas.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Efectos adversos reportados en $\geq 5\%$ de pacientes (estudio 005/05)

Preferred Term	GM-CSF (N = 127) n (%)	Talimogene Laherparepvec (N = 292) n (%)	Total (N = 419) n (%)
Number of subjects reporting treatment emergent adverse events with at least 5% frequency in any treatment group	121 (95.3)	290 (99.3)	411 (98.1)
Fatigue	46 (36.2)	147 (50.3)	193 (46.1)
Chills	11 (8.7)	142 (48.6)	153 (36.5)
Pyrexia	11 (8.7)	125 (42.8)	136 (32.5)
Nausea	25 (19.7)	104 (35.6)	129 (30.8)
Influenza like illness	19 (15.0)	89 (30.5)	108 (25.8)
Injection site pain	8 (6.3)	81 (27.7)	89 (21.2)
Vomiting	12 (9.4)	62 (21.2)	74 (17.7)
Diarrhoea	14 (11.0)	55 (18.8)	69 (16.5)
Headache	12 (9.4)	55 (18.8)	67 (16.0)
Myalgia	7 (5.5)	51 (17.5)	58 (13.8)
Arthralgia	11 (8.7)	50 (17.1)	61 (14.6)
Pain in extremity	12 (9.4)	48 (16.4)	60 (14.3)
Pain	13 (10.2)	47 (16.1)	60 (14.3)
Oedema peripheral	12 (9.4)	35 (12.0)	47 (11.2)
Constipation	8 (6.3)	34 (11.6)	42 (10.0)
Cough	10 (7.9)	31 (10.6)	41 (9.8)
Decreased appetite	14 (11.0)	30 (10.3)	44 (10.5)
Upper respiratory tract infection	8 (6.3)	29 (9.9)	37 (8.8)
Dizziness	4 (3.1)	28 (9.6)	32 (7.6)
Pruritus	19 (15.0)	28 (9.6)	47 (11.2)
Back pain	8 (6.3)	27 (9.2)	35 (8.4)
Abdominal pain	3 (2.4)	26 (8.9)	29 (6.9)

Preferred Term	GM-CSF (N = 127) n (%)	Talimogene Laherparepvec (N = 292) n (%)	Total (N = 419) n (%)
Rash	10 (7.9)	26 (8.9)	36 (8.6)
Hyperhidrosis	9 (7.1)	23 (7.9)	32 (7.6)
Tumour pain	7 (5.5)	22 (7.5)	29 (6.9)
Erythema	9 (7.1)	21 (7.2)	30 (7.2)
Insomnia	6 (4.7)	21 (7.2)	27 (6.4)
Anxiety	2 (1.6)	19 (6.5)	21 (5.0)
Cellulitis	2 (1.6)	17 (5.8)	19 (4.5)
Oropharyngeal pain	1 (0.8)	17 (5.8)	18 (4.3)
Weight decreased	1 (0.8)	17 (5.8)	18 (4.3)
Anaemia	2 (1.6)	15 (5.1)	17 (4.1)
Depression	3 (2.4)	15 (5.1)	18 (4.3)
Dyspepsia	9 (7.1)	15 (5.1)	24 (5.7)
Injection site erythema	33 (26.0)	15 (5.1)	48 (11.5)
Vitiligo	1 (0.8)	15 (5.1)	16 (3.8)
Musculoskeletal pain	7 (5.5)	14 (4.8)	21 (5.0)
Neck pain	7 (5.5)	14 (4.8)	21 (5.0)
Dyspnoea	13 (10.2)	13 (4.5)	26 (6.2)
Muscle spasms	7 (5.5)	13 (4.5)	20 (4.8)
Injection site swelling	8 (6.3)	10 (3.4)	18 (4.3)
Injection site reaction	12 (9.4)	9 (3.1)	21 (5.0)
Injection site pruritus	21 (16.5)	5 (1.7)	26 (6.2)

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Efectos adversos \geq grado 3

Preferred Term	GM-CSF (N = 127) n (%)	Talimogene Laherparepvec (N = 292) n (%)	Total (N = 419) n (%)
Number of subjects reporting grade 3 or greater adverse events	27 (21.3)	105 (36.0)	132 (31.5)
Disease progression	2 (1.6)	8 (2.7)	10 (2.4)
Cellulitis	1 (0.8)	6 (2.1)	7 (1.7)
Deep vein thrombosis	0 (0.0)	5 (1.7)	5 (1.2)
Dehydration	0 (0.0)	5 (1.7)	5 (1.2)
Fatigue	1 (0.8)	5 (1.7)	6 (1.4)
Tumour pain	0 (0.0)	5 (1.7)	5 (1.2)
Vomiting	0 (0.0)	5 (1.7)	5 (1.2)
Back pain	0 (0.0)	4 (1.4)	4 (1.0)
Hypokalaemia	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
Hyponatraemia	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
Pain in extremity	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
Abdominal pain	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (0.7)
Anaemia	1 (0.8)	3 (1.0)	4 (1.0)
Dyspnoea	3 (2.4)	3 (1.0)	6 (1.4)
Hypertension	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (0.7)
Infected neoplasm	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (0.7)
Injection site pain	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (0.7)
Metastases to central nervous system	1 (0.8)	3 (1.0)	4 (1.0)
Pleural effusion	1 (0.8)	3 (1.0)	4 (1.0)
Urinary tract infection	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (0.7)
Arthralgia	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.5)
Asthenia	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.5)
Atrial fibrillation	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)

Efectos adversos de especial interés:

Event of Interest Category	GM-CSF (N = 127) n (%)	Talimogene Laherparepvec (N = 292) n (%)	Total (N = 419) n (%)
IMMUNE-MEDIATED EVENTS (AUTOIMMUNE DISORDERS)³			
Adverse event	2 (1.6)	5 (1.7)	7 (1.7)
Serious adverse event	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.2)
CELLULITIS AT THE INJECTION SITE (BACTERIAL CELLULITIS)			
Adverse event	2 (1.6)	18 (6.2)	20 (4.8)
Serious adverse event	1 (0.8)	7 (2.4)	8 (1.9)
FLU LIKE SYMPTOMS			
Adverse event	83 (65.4)	264 (90.4)	347 (82.8)
Serious adverse event	0 (0.0)	9 (3.1)	9 (2.1)
HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV) INFECTIONS			
Adverse event	2 (1.6)	16 (5.5)	18 (4.3)
Serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
HYPERSENSITIVITY			
Adverse event	25 (19.7)	53 (18.2)	78 (18.6)
Serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
INJECTION SITE REACTIONS			
Adverse event	64 (50.4)	122 (41.8)	186 (44.4)
Serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VITILIGO			
Adverse event	2 (1.6)	15 (5.1)	17 (4.1)
Serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IMPAIRED WOUND HEALING AT THE INJECTION SITE³			
Adverse event	3 (2.4)	16 (5.5)	19 (4.5)
Serious adverse event	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
OTHER NEOPLASTIC EVENTS (MALIGNANT OR UNSPECIFIED TUMORS)			
Adverse event	3 (2.4)	16 (5.5)	19 (4.5)
Serious adverse event	1 (0.8)	9 (3.1)	10 (2.4)
PLASMACYTOMA			
Adverse event	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
Serious adverse event	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)

El perfil de seguridad de T-VEC fue aceptable, siendo frecuentes los síntomas de tipo gripal y reacciones en la zona de inyección.

4.7.3. Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de T-VEC en pacientes pediátricos. No se dispone de datos.

Población de edad avanzada

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad.

Insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática o renal sobre la farmacocinética de T-VEC. No obstante, no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Pacientes inmunodeprimidos

T-VEC no se ha estudiado en pacientes inmunodeprimidos. Según los datos obtenidos en animales, los pacientes gravemente inmunodeprimidos pueden tener un mayor riesgo de sufrir una infección herpética diseminada y no deben ser tratados con T-VEC. La infección herpética diseminada también se puede dar en pacientes inmunodeprimidos (como aquellos con VIH/SIDA, leucemia, linfoma, inmunodeficiencia común variable, o los que requieren de forma crónica esteroides a dosis altas u otros agentes inmunosupresores). Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento antes de administrar T-VEC a estos pacientes.

5. CONCLUSIONES

Indicación aprobada EMA: T-VEC está aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable metastásico (IIIB, IIIC y IV-M1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis cerebrales.

Conclusiones experto consultado por SEOM:

-T-VEC puede ser una opción de tratamiento a considerar, entre otras terapias loco-regionales y sistémicas, en pacientes con melanoma localmente avanzado o metastásico no resecable estadios IIIB, IIIC y en casos muy seleccionados IV-M1a.

-Los datos que apoyan la eficacia de T-VEC se basan en una tasa de respuesta duradera (>6m) del 16.3% frente a 2.1% para GM-CSF en la población con intención de tratar. La evidencia para apoyar su indicación en pacientes con enfermedad no resecable estadio IIIB-IIIC y IV-M1a, aprobado por la EMA, se basa en una TRD de un 25.2% para pacientes que recibieron T-VEC frente 1.2% para pacientes que recibieron GM-CSF (IIIB/IIIC 33 vs 0%; M1a 16 vs 2.3%, respectivamente), en análisis post hoc. TRD puede ser un objetivo clínicamente

relevante si el objetivo es control locorregional de enfermedad metastásica en tejidos blandos.

-SG fue un objetivo secundario del estudio de registro, sin poder estadístico suficiente para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la población con intención de tratar (mSG 23.3m T-VEC vs 18.9m GM-CSF, HR 0.79, $p=0.051$). El efecto en SG en los estadios IIIB-C y M1a está basado en un análisis de subgrupos exploratorio, y como tal se ha de interpretar con cautela (mSG 41.1m T-VEC vs 21.5m GM-CSF, HR 0.57, $p<0.001$).

-El estudio pivotal de T-VEC no aporta datos de las características clínicas de los pacientes con melanoma irresecable estadio III potenciales candidatos. Dado el tiempo a la respuesta, tiempo al fracaso del tratamiento, la recomendación de tratamiento durante un mínimo de 6m, el volumen máximo a inyectar por sesión y la incerteza de la eficacia en las lesiones no inyectadas, se podría argumentar que los pacientes con un número limitado de lesiones y con una cinética de progresión de la enfermedad "lenta" podrían ser candidatos en primera línea de tratamiento, si a juicio clínico no son a terapia sistémica.

-No disponemos de datos sobre la eficacia de T-VEC en relación al estatus mutacional de BRAF. Por lo que no se pueden establecer recomendaciones en este aspecto.

-Aunque el estudio de registro se realizó en pacientes con y sin tratamiento previo, dada toda la evidencia científica que se ha generado en los últimos años, es posible que T-VEC se administre en pacientes que hayan fallado a tratamiento sistémico o no sean candidatos a éstos por diversas razones (ej fragilidad, contraindicación, comorbilidades...)

-Actualmente disponemos de tratamientos sistémicos con inmunoterapia y terapia diana anti-BRAF/MEK con demostrado beneficio clínico en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y respuesta a considerar cuidadosamente como primera opción en melanoma irresecable localmente avanzado o metastásico estadio IIIB a IV-M1a.

6. RECOMENDACIONES FINALES

T-VEC puede ser una opción de tratamiento a considerar en pacientes con melanoma localmente avanzado o metastásico no resecable estadio IIIB-IIIC y en pacientes muy seleccionados estadio IV-M1a, que a juicio clínico no sean candidatos a las actuales terapias sistémicas aprobadas para melanoma, con un número limitado de lesiones a tratar, y con una cinética de progresión lenta. Para la selección de potenciales candidatos debería tenerse también en cuenta que, a) existe un volumen máximo de producto a administrar por sesión de tratamiento, b) la incerteza de la eficacia de T-VEC en lesiones no inyectadas, y c) complejidad de la administración del tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

GLOBOCAN. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>, 2012

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199-206.

Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, Delman KA, Spitler LE, Puzanov I, Agarwala SS, Milhem M, Cranmer L, Curti B, Lewis K, Ross M, Guthrie T, Linette GP, Daniels GA, Harrington K, Middleton MR, Miller WH Jr, Zager JS, Ye Y, Yao B, Li A, Doleman S, VanderWalde A, Gansert J, Coffin RS. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 1;33(25):2780-8.

Senzer NN, Kaufman HL, Amatruda T, Nemunaitis M, Reid T, Daniels G, Gonzalez R, Glaspy J, Whitman E, Harrington K, Goldsweig H, Marshall T, Love C, Coffin R, Nemunaitis JJ. Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5763-71.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26.

Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Casey M, Ouellet D, Martin AM, Le N, Patel K, Flaherty K. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1877-88.

Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521-32.

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C,

Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probst A, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Swann S, Legos JJ, Jin F, Mookerjee B, Flaherty K. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):444-51.

Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30-9.

Hersey P, Gallagher S. Intralesional immunotherapy for melanoma. *J Surg Oncol*. 2014 Mar;109(4):320-6.

Gabriel E, Skitzki J. The Role of Regional Therapies for in-Transit Melanoma in the Era of Improved Systemic Options. *Cancers (Basel)*. 2015 Jul 1;7(3):1154-77.

Grünhagen DJ, Kroon HM, Verhoef C. Perfusion and infusion for melanoma in-transit metastases in the era of effective systemic therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e528-34.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Participación en advisory boards, presentaciones remuneradas y viajes a congresos financiados por BMS, MSD, Roche, Novartis, Amgem.

9. ALEGACIONES

10. ANEXOS