AETSA | Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Síntesis de evidencia: medicamentos

Junio 2016

Talimogene laherparepvec en el tratamiento del melanoma irresecable metastásico.

Eficacia y Seguridad

JUNTA DE ANDALUCIA
CONSEJERÍA DE SALUD

evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clínica ayuda a la tom
decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clínica ayu
la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guías de práctica clí
ayuda a la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emergentes guía
práctica clínica ayuda a la toma de decisiones evaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnologías emerge
guías de práctica clínica ayuda a la toma de decisionesevaluación de tecnologías evaluación de medicamentos tecnolo

Talimogene laherparepvec en el tratamiento del melanoma irresecable metastásico.

Eficacia y seguridad.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.
41020, Sevilla
España – Spain
Fecha: Junio 2016

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada……..2
2. Descripción de la enfermedad……3
3. Tratamiento de referencia de la patología……4
4. Evaluación de la eficacia y seguridad ……6
    4.1. Metodología……6
    4.2. Resultados de eficacia y seguridad……7
    4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia……12
5. Puntos clave……16
6. Referencias……17
7. Anexos.....19

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

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En diciembre de 2015, talimogene laherparepvec (Imlygic®) recibió la autorización de la *European Medicine Agency* (EMA)[1] para el tratamiento de adultos con melanoma irresecable metastásico (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.	Talimogene laherparepvec (Imlygic®). Código ATC L01XX51.
Mecanismo de acción	Inmunoterapia oncolítica derivada del virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1). Talimogene laherparepvec ha sido modificado para replicarse dentro de los tumores y producir factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos humano (GM-CSF humana). Causa la muerte de las células tumorales y la liberación de antígenos derivados del tumor. Se cree que junto con el GM-CSF, promoverá una respuesta inmunitaria antitumoral sistémica y una respuesta de los linfocitos T efectores.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de adultos con melanoma irresecable metastásico (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales. EMA, 16/12/15[1].
Posología recomendada	La dosis inicial recomendada es de un máximo de 4 ml de talimogene a una concentración de 10^6 UFP/ml. En las dosis posteriores se deben administrar hasta un máximo de 4 ml a una concentración de 10^8 UFP/ml. El volumen que se inyectará en cada lesión depende del tamaño de la lesión.
Vía de administración	Vía intralesional en lesiones cutáneas, subcutáneas y/o nodulares visibles, palpables o detectables mediante guía ecográfica.
Presentación	Solución inyectable.
Titular de la autorización de comercialización	Amgen Europe B.V.

2. Descripción de la enfermedad

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

La tasa ajustada de incidencia de melanoma en España es del orden de 5,2 por cada 100 000 habitantes/año. Es más común en las mujeres (57,2 %), con una edad media en el momento del diagnóstico de 55 años en las mujeres y 57 años en los hombres[2]. La incidencia se ha visto incrementada en las últimas décadas de manera continua y afecta a todas las edades[3].

Entre los factores de riesgo asociados al melanoma se encuentran: ser mujer, existencia de un número elevado de nevus, ser rubio, pelirrojo y de ojos claros, historia familiar de melanoma, vivir en zonas cercanas al ecuador por mayor exposición solar e inmunodepresión (pacientes con leucemias, linfomas, trasplantados...)[2].

Cerca de un 15 % de los pacientes con melanoma desarrollan estadio avanzado de la enfermedad[4]. Aproximadamente un 50 % de los melanomas metastáticos presentan mutación BRAF V600, lo que implica la activación de la vía de las MAP quinasas[5].

3. Tratamiento de referencia de la patología

El tratamiento establecido para el melanoma avanzado incluye cirugía, radioterapia y/o terapia sistémica. La resección total de metástasis aisladas y restringidas a un único lugar anatómico puede, en algunos casos, prolongar significativamente la supervivencia. La radioterapia paliativa estaría indicada en el alivio sintomático de las metástasis cerebrales, tejido óseo y vísceras. La terapia sistémica consiste en la administración de inmunoterapia (interleukina-2 - IL-2 e interferón alfa) o quimioterapia (dacarbazina, temozolomida, fotemustina, platinos y taxanos o la combinación de estos). Posteriormente se han autorizado nuevos medicamentos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastático: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, vemurafenib y dabrafenib (estos dos últimos para pacientes que presenten mutación BRAF V600 positiva). Trametinib ha sido autorizado recientemente para el tratamiento, en monoterapia o en combinación con dabrafenib, de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. Otro nuevo fármaco, cobimetinib asociado a vemurafenib, ha recibido el dictamen positivo de la EMA en septiembre de 2015 para esta misma indicación. Talimogene laherparepvec ha sido autorizado por la EMA para el tratamiento del melanoma no resecable con metástasis regionales o a distancia (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) sin enfermedad en hueso, cerebro, pulmón u otras vísceras[1]. Actualmente la elección de la terapia de primera línea depende de factores como las mutaciones en la ruta MAPK (BRAF V600), el *tempo* de la enfermedad y la presencia de sintomatología relacionada con el cáncer[6].

Se realizó una búsqueda (9 de noviembre de 2015) de guías de práctica clínica de los últimos tres años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *y Guidelines International Network (GIN),* y en las páginas *webs* de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, británica y española). Se utilizaron términos libres. A continuación se detalla el tratamiento sistémico de elección para el melanoma avanzado o metastático en cada una de las guías localizadas:

- **Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma, 2015[7].** Recomienda como primera línea de tratamiento en pacientes con la mutación BRAF positiva: ensayos clínicos, terapia sistémica dirigida para pacientes con enfermedad sintomática no candidatos a ipilimumab, terapia anti PD1 para pacientes con enfermedad no sintomática. Y en pacientes con la mutación BRAF negativa: ensayos clínicos, ipilimumab, terapia dirigida basada en el estado mutacional del tumor y terapia anti PD1. Para la segunda línea recomiendan: ensayos clínicos, tratamiento con un agente distinto al utilizado en la primera línea.

- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2016**[8]. Contempla como tratamiento de primera línea en pacientes tanto con mutación BRAF positiva como negativa: inmunoterapia con pembrolizumab (2A), nivolumab (1) y nivolumab/ipilimumab (2A); así como ensayos clínicos. Además, en el caso de mutación BRAF V600 positiva, se contempla preferentemente el uso combinado de dabrafenib/trametinib (1) y vemurafenib/cobimetinib (1) o dabrafenib o vemurafenib solos (1). En segunda línea, en

pacientes tanto con mutación BRAF positiva como negativa incluye: pembrolizumab (2A), nivolumab (2A), nivolumab/ipilimumab (2A), ipilimumab (1), altas dosis de IL-2 (2A), bioquimioterapia (2B), agentes citotóxicos (2A), imatinib en el caso de tumores con mutaciones activadas C-KIT (2A) y ensayos clínicos (2A). Además, para pacientes con mutación BRAF V600 positiva, se contempla preferentemente el uso combinado de dabrafenib/trametinib (1) y vemurafenib/cobimetinib (1) o dabrafenib o vemurafenib solos (1). Talimogene es recomendado como una opción de terapia local en pacientes con estadio III y metástasis en tránsito (1).

- **Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015[9].** Opciones de primera y segunda línea incluyen anticuerpos anti-PD1 (pembrolizumab y nivolumab) e ipilimumab para todos los pacientes, y combinaciones de inhibidores BRAF/MEK para pacientes con mutación BRAF (IIB). Si no están disponibles los nuevos fármacos puede emplearse dacarbazina o temozolamida (IIC).

- **NICE Guideline. Melanoma: assessment and management, 2015[10].** Recomienda ipilimumab para todos los pacientes y vemurafenib/dabrafenib en pacientes con mutación BRAF V600. Respecto a la quimioterapia, si la inmunoterapia o la terapia dirigida no son adecuadas propone dacarbazina, y en pacientes previamente tratados con dacarbazina no recomienda ofrecer quimioterapia, excepto en el contexto de un ensayo clínico.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología

Para identificar la evidencia disponible en los últimos tres años sobre eficacia y seguridad de talimogene laherparepvec, se realizó una búsqueda (9 de noviembre de 2015) en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y MEDLINE* (a través de *Pubmed)*. Se utilizaron términos libres.

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

Igualmente se realizó una búsqueda en los registros de estudios en desarrollo en las base de datos del *U.S. National Institutes of Health* (disponible en: http://clinicaltrial.gov/).

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

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane[11].

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

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)
*(**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparator, **O**utcomes, Study **D**esign).*

Población	Pacientes adultos con melanoma irresecable metastásico (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales.
Intervención	Talimogene laherparepvec
Comparador (es) más apropiado (s)	• Pacientes con la mutación BRAF negativa: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina, temozolamida o paclitaxel. • Pacientes con la mutación BRAF positiva: además de los anteriores, vemurafenib, dabrafenib, cobimetinib/vemurafenib y trametinib asociado o no a dabrafenib.
Resultados de eficacia	• Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Tasa de respuesta • Tasa de control de la enfermedad • Tasa de respuesta duradera

	• Tiempo hasta la respuesta • Duración de la respuesta
Resultados de seguridad	• Eventos adversos • Eventos adversos graves
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotales [ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA].

Comentarios:

- **Comparadores:**

Tanto para la primera línea como para la segunda los comparadores, en base las recomendaciones de las guías de práctica clínica disponibles[7-9], son similares; con el matiz de utilizar en la segunda línea un agente distinto al utilizado en la primera.

Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron un total de 19 estudios (3 en *The Cochrane Library* y 16 en *MEDLINE*). Puesto que ninguno de los estudios cumplió los criterios de selección, se decidió incluir el ECA pivotal[12], a pesar de no cumplir con los comparadores considerados más adecuados.

Se localizó un informe en desarrollo en la página web del NICE, para evaluar talimogene laherparepvec en el tratamiento del melanoma avanzado, cuyo objetivo fue centrar la pregunta de investigación y no incluía resultados, por lo que no se ha incluido en el presente informe[13].

Para el análisis de la eficacia y seguridad de talimogene laherparepvec se expone a continuación los datos del ECA pivotal, extraídos de su publicación[12] y del EPAR[1]. En la primera tabla se muestran las características del estudio (tabla 3) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 4). Finalmente los resultados de seguridad se explicitan en la tabla 5.

ECA pivotal (Andtabacka *et al*.)[12]

Tabla 3. Características del ECA pivotal.

Estudio	Estudio 005/05 o estudio OPTiM
Diseño	Fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:1), abierto y controlado. Los pacientes se estratificaron según: sitio de primera recurrencia (en tránsito *vs.* nódulos linfáticos *vs.* visceral), presencia de metástasis

	hepáticas (sí *vs.* no), estadio de la enfermedad (estadio IIIB/C *vs.* IVM1a *vs.* IVM1b *vs.* IVM1c) y tratamiento previo no adyuvante (sí *vs*. no).
Duración	Reclutamiento de pacientes: mayo 2009 a julio 2011.
Hipótesis	Superioridad.
Grupo tratamiento (n = 295)	Talimogene laherparepvec vía intralesional a concentración de 10^6 UFP/ml en la primera dosis (hasta 4 ml por sesión, según el tamaño de la lesión). A las 3 semanas, a 10^8 UFP/ml (hasta 4 ml por sesión) cada 2 semanas, pudiendo aumentar la frecuencia a administración semanal durante 4 semanas en aquellas lesiones que hubiesen progresado. Las modificaciones de dosis no estuvieron permitidas.
Grupo control (n = 141)	GM-CSF a 125 µg/m^2 vía subcutánea una vez al día durante 14 días en ciclos de 28 días. Posibilidad de modificación de dosis según niveles de neutrófilos y plaquetas.
Variables evaluadas	Variable principal: - Tasa de respuesta duradera (porcentaje de pacientes con respuesta completa o parcial mantenida al menos 6 meses y comenzando en los primeros 12 meses tras el inicio del tratamiento). Variables secundarias: - Supervivencia Global (SG) - Tasa de respuesta global (TRG) - Tiempo hasta fracaso del tratamiento (progresión clínicamente relevante) - Tiempo hasta la respuesta - Duración de la respuesta
Descripción del análisis	Se calculó un tamaño de muestra de 430 pacientes para conseguir 360 pacientes evaluables. Con 360 pacientes, un error alfa de 0,05 y una potencia del 90 %, usando un test exacto de Fisher de dos colas, se ha de detectar una diferencia en tasa de respuesta de 13 % (talimogene) *vs.* 3 % (control) o de 21 % (talimogene) *vs.* 8 % (control). Para el análisis de SG se calculó que eran necesarios al menos 290 eventos para poder detectar, con una potencia del 90 %, un hazard ratio (HR) de 0,67, con test de dos colas y alfa de 0,01. Para el análisis de tasas de respuesta entre los grupos se usó un test exacto de Fisher no ajustado. Para el análisis de SG, tiempo hasta la progresión, tiempo hasta respuesta y duración de la respuesta se hizo un test de log-rank de dos colas no ajustado y los HR se estimaron empleando un modelo estratificado Cox hazard proporcional. Análisis de eficacia por intención de tratar (ITT). Población de seguridad formada por aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de fármaco. Se planearon dos análisis intermedios de la tasa de respuesta duradera: uno tras que 75 pacientes cumplieran 9 meses en el estudio y otro cuando todos los pacientes aleatorizados completaron 9 meses.
Criterios de Inclusión	≥ 18 años, melanoma no resecable en estadios IIIB, IIIC o IV, enfermedad medible y con lesiones que permitan la inyección (al menos una lesión de diámetro ≥ 10 mm o una agregación de lesiones de diámetro ≥ 10 mm), ECOG ≤ 1, niveles de lactato deshidrogenasa ≤ 1,5 veces el limite superior de la normalidad (ULN), expectativa de vida superior a 4 meses y adecuada función de los órganos.
Criterios de Exclusión	Metástasis cerebrales activas, metástasis óseas, más de 3 metástasis viscerales o cualquier metástasis visceral de más de 3 cm. Metástasis hepáticas no estables en el mes previo a la aleatorización. Pacientes en tratamiento con antivirales o dosis altas de esteroides. Melanoma ocular o mucoso primario.
Características	Edad, mediana años (rango): 63 (22 — 94) *vs.* 64 (26 — 91)

basales (grupo talimogene *vs.* GM-CSF)	Sexo (%): mujeres 41 *vs.* 45 Estadio (%): IIIB: 8 *vs*.9; IIIC: 22 *vs.* 22; IVM1a: 25 *vs.* 30; IVM1b: 22 *vs.* 18; IVM1c: 23 *vs.* 21 Línea del tratamiento (%): primera 47 *vs.* 46; segunda o posterior 53 *vs.* 44 ECOG PS (%): "0" 71 *vs.* 69; "1" 28 *vs.* 23 LDH (%) ≤ ULN: 90 *vs.* 88; > ULN: 5 *vs*. 4 *Status* serológico: HSV (%): positivo 59 *vs.* 55; negativo: 33 *vs.* 32 *Status* BRAF (%): mutación 16 *vs.* 16; salvaje 15 *vs.* 16; desconocido o perdido 69 *vs.* 67.
Seguimiento del tratamiento	Mediana de duración del tratamiento: 23,0 semanas (talimogene), 10,0 semanas (GM-CSF). Mediana de seguimiento para el análisis de SG: 44,4 meses. La discontinuación por progresión de la enfermedad antes de las 24 semanas sólo se permitió en caso de indicación de otro tratamiento por el investigador. Tras 24 semanas, el tratamiento se continuó hasta progresión clínicamente relevante (progresión de la enfermedad asociada con disminución del PS), intolerancia, retirada del consentimiento, remisión completa, ausencia de respuesta en 12 meses o desaparición de lesiones para inyectar. Pasados 12 meses, los pacientes con enfermedad estable o en respuesta pudieron continuar el tratamiento durante 6 meses más. La razón principal de discontinuación fue progresión de la enfermedad (64,7 % del grupo de talimogene y 67,3 % del grupo del GM-CSF). El 43 % del grupo talimogene y el 39 % del grupo GM-CSF recibieron líneas posteriores de terapia sistémica, principalmente, ipilimumab y vemurafenib.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA pivotal.

	Talimogene laherparepvec (n = 295)	GM-CSF (n = 141)	HR (IC 95 %), *p*
Tasa de respuesta duradera, n (%) (IC 95 %)	48 (16,3) (12,1 — 20,5)	3 (2,1) (0 — 4,5)	OR no ajustada: 8,9 (2,7 — 29,2) *p* < 0,001 RAR: 14,1 (9,3 — 19,0)
SG (mediana), meses (IC 95 %)	23,3 (19,5 — 29,6)	18,9 (16,0 — 23,7)	0,79 (0,62 — 1,00) *p* = 0,0511
Tasa de respuesta global, % (IC 95 %) **- Respuesta completa, n (%)** **- Respuesta parcial, n (%)**	26,4 (21,4 — 31,5) 32 (10,8) 46 (15,6)	5,7 (1,9 — 9,5) 1 (< 1) 7 (5,0)	
Tiempo hasta fracaso (mediana), meses (IC 95 %)	8,2 (6,5 — 9,9)	2,9 (2,8 — 4,0)	
Tiempo hasta la respuesta (mediana), meses (rango)	4,1 (1,2 — 16,7)	3,7 (1,9 — 9,1)	
Duración de la respuesta, (mediana), meses (IC 95 %)	NE	2,8 (1,2 — NE)	
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; SG: supervivencia global; NE: no estimable.			

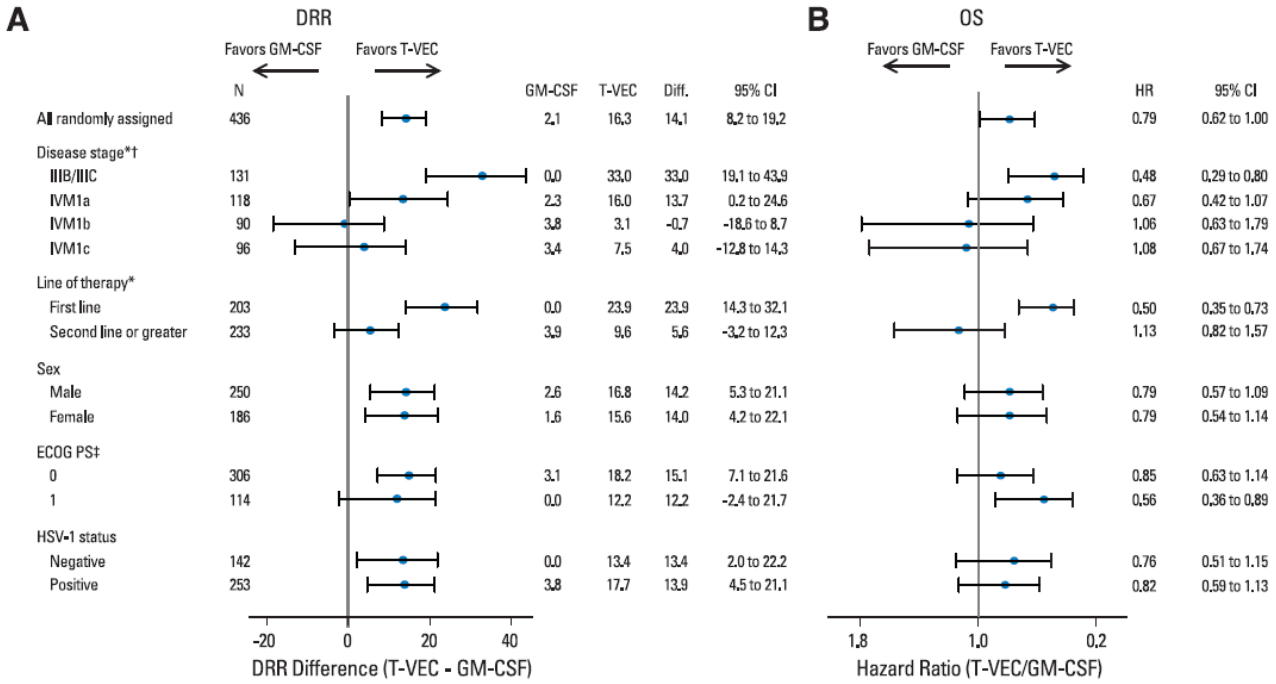
Se realizaron análisis adicionales de SG incluyendo eventos que habían sido censurados en análisis previos para cinco pacientes. Así, un análisis actualizado mostró un HR=0,82 (0,65 — 1,05) (*p* = 0,1158) en la población ITT.

Se observó respuesta tanto en las lesiones inyectadas como no, incluyendo una disminución del tamaño ≥ 50 % en el 33 % de las lesiones no inyectadas no viscerales y en el 15 % de las lesiones no inyectadas viscerales.

De los pacientes que respondieron al tratamiento, 42 (54 %) cumplieron los criterios de progresión (experimentaron un incremento ≥ 25 % en el tamaño global de la lesión o lesiones existentes y/o desarrollaron una nueva lesión o lesiones) antes de lograr finalmente una respuesta.

En los análisis de subgrupos realizados en cuanto a tasa de respuesta duradera y supervivencia global, de naturaleza exploratoria, destaca que los pacientes en estadio IIIB/IIIC muestran beneficio a favor de la terapia con talimogene *vs.* GM-CSF, mientras que aquellos con estadios más avanzados (IVM1a, IVMab y IVM1c) no muestran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (en el caso de los pacientes con estadio IVM1a, los resultados rozan la significación estadística en tasa de respuesta duradera). Lo mismo sucede con los pacientes que son tratados en primera línea *vs.* los tratados en segunda línea o superior, de forma que sólo en los primeros se consigue demostrar el beneficio clínico de talimogene *vs.* GM-CSF (ver figura 1). Para los pacientes con estadio IIIB, IIIC o IVM1a, para la SG el valor de HR=0,57 IC 95 %: 0,40 — 0,80.

Figura 1. Análisis de subrupos. A) Tasa de respuesta duradera, B) Supervivencia global.



Fuente: Andtbacka RH *et al.* 2015.

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA pivotal.

Parámetro	Talimogene laherparepvec (n = 295)		GM-CSF (n = 141)	
	Todos los Grados	Grado 3 o Grado 4	Todos los Grados	Grado 3 o 4

Cualquier evento adverso de cualquier grado relacionado con tratamiento en ≥ 10 % y/o de grado 3 ó 4 con incidencia ≥ 2 %	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*
Fatiga	147	50,3	5	1,7	46	36,2	1	0,8
Escalofríos	142	48,6	0	0	11	8,7	0	0
Fiebre	125	42,8	0	0	11	8,7	0	0
Nauseas	104	35,6	1	0,3	25	19,7	0	0
Síndrome gripal	89	30,5	2	0,7	19	15,0	0	0
Dolor en el punto de inyección	81	27,7	3	1,0	8	6,30	0	0
Vómitos	62	21,2	5	1,7	12	9,4	0	0
Diarrea	55	18,8	1	0,3	14	11,0	0	0
Dolor de cabeza	55	18,8	2	0,7	12	9,4	0	0
Mialgia	51	17,5	1	0,3	7	5,5	0	0
Artralgia	50	17,1	2	0,7	11	8,7	0	0
Dolor en extremidades	48	16,4	4	1,4	12	9,4	1	0,8
Dolor	47	16,1	2	0,7	13	10,2	1	0,8
Edema periférico	35	12,0	2	0,7	12	9,4	2	1,6
Estreñimiento	34	11,6	0	0	8	6,3	1	0,8
Tos	31	10,6	0	0	10	7,9	0	0
Disminución de apetito	30	10,3	0	0	14	11,0	0	0
Prurito	28	9,6	0	0	19	15,0	0	0
Celulitis	17	5,8	6	2,1	2	1,6	1	0,8
Eritema en el punto de inyección	15	5,1	0	0	33	26,0	0	0
Disnea	13	4,5	3	1,0	13	10,2	2	1,6
Prurito en el punto de inyección	5	1,7	0	0	21	16,5	0	0

Los eventos adversos más comunes en el grupo talimogene fueron: fatiga, escalofríos, fiebre, náuseas, síndrome gripal y dolor en el lugar de la inyección.

Los eventos adversos grado 3 ó 4 ocurrieron en el 36 % de los pacientes que recibieron talimogene y en el 21 % de los que recibieron el GM-CSF (p = 0,003). El único evento adverso grado 3 ó 4 que ocurrió en ≥ 2 % de los pacientes tratados con talimogene fue la celulitis. El porcentaje de pacientes con EA relacionados con el tratamiento y de grado 4 fue del 1 % (n=3) en el grupo de talimogene y del 0,0 % en el grupo de GM-CSF. Estos EA asociados al uso de talimogene fueron: plasmacitoma, glomerulonefritis y obstrucción de las vías aéreas[1].

De diez eventos fatales ocurridos en el grupo de talimogene, ninguno fue considerado relacionado con el tratamiento y la mayoría (80 %) fueron asociados a progresión de la enfermedad, salvo un caso de sepsis y un infarto de miocardio. En el grupo de GM-CSF, hubo dos eventos adversos fatales no relacionados con el tratamiento, ambos asociados a progresión de la enfermedad.

La tasa de abandonos por eventos adversos fue del 4 % y del 2 % en el grupo de talimogene y del GM-CSF, respectivamente.

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó riesgo de sesgo bajo para la mayoría de los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, salvo el relativo al cegamiento de los pacientes y del personal. Ver Anexo I.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Talimogene laherparepvec, incluido dentro de las novedosas terapias inmuno-oncológicas, ha sido aprobado en base a un único ensayo pivotal en el que se han incluido pacientes con melanoma irresecable metastásico, independientemente de la mutación BRAF, tanto en primera línea de tratamiento metastático como en segunda o posterior.

Como comparador en este ensayo se ha empleado GM-CSF, en lugar de uno de las alternativas disponibles para el tratamiento del melanoma en estadio avanzado o metastásico (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab o regímenes de quimioterapia basados en dacarbazina, temozolamida o paclitaxel, incluyendo además, para pacientes con la mutación BRAF positiva, vemurafenib y dabrafenib o los recientemente aprobados, cobimetinib/vemurafenib y trametinib asociado o no a dabrafenib). Hay que indicar que en el momento de iniciarse el ensayo pivotal, los fármacos disponibles para el grupo control eran dacarbazina e IL-2 y estaban en curso distintos estudios clínicos para probar la eficacia del GM-CSF en el tratamiento del melanoma. Los investigadores justifican la selección de dicho tratamiento como comparador para controlar cualquier efecto, terapéutico o adverso, debido al GM-CSF solo. Su uso como terapia adyuvante asociado a vacunas, asociado a ipilimumab o asociado a distintos regímenes quimioterápicos ha sido objeto de estudio en diferentes trabajos, algunos prometedores, pero en general aún inconsistentes[14]. Por tanto, dado que actualmente su posible beneficio clínico, en esta patología, no ha sido confirmado en grandes ensayos clínicos prospectivos, no es el grupo control más adecuado y habría que tener en cuenta que los resultados podrían estar sesgados a favor de talimogene.

Como variable principal se ha empleado la tasa de respuesta duradera (mantenida al menos durante 6 meses). No hay experiencia previa del empleo de la 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. Se podría haber empleado una variable dura como supervivencia global. La supervivencia libre de progresión no ha sido considerada en el ensayo y la SG ha sido estudiada como variable secundaria. Sin embargo, los resultados obtenidos en cuanto a SG no fueron estadísticamente significativos y, aunque existe una tendencia a favor de talimogene, no se puede confirmar que tenga un efecto beneficioso sobre la misma en el análisis por ITT (p = 0,051). Además el hecho de que el 40 % del grupo talimogene y el 45 % del grupo GM-CSF recibieran tratamiento posterior con ipilimumab y vemurafenib ha debido influir en los resultados obtenidos en cuanto a SG.

En cuanto al análisis de subgrupos, las diferencias observadas en cuanto a estadio de la enfermedad han sido reflejadas en la indicación autorizada, restringiéndose su uso únicamente a pacientes con melanoma en estadios IIIB, IIIC y IVM1a, con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales. Hecho diferencial de lo que sucede con la mayoría de fármacos aprobados en melanoma avanzado metastático, que incluyen tratamiento de pacientes con metástasis viscerales.

En relación al tratamiento previo, existe incertidumbre en cuanto al beneficio clínico de talimogene utilizado en segunda línea, ya que en estos pacientes, talimogene *vs*. GM-CSF no mostró diferencias estadísticamente significativas en tasa de respuesta duradera. Aunque puede estar relacionado con el hecho de que estos pacientes tienen un estadio de la enfermedad más avanzado.

En relación a la validez interna, la calidad del ensayo debe considerarse moderada. El riesgo de sesgo principalmente se debe al diseño abierto del estudio, que ha podido influir en la valoración de algunas variables, como por ejemplo el tiempo hasta progresión. Además hay que tener en cuenta que la decisión de continuar en el ensayo o de discontinuarlo ante una progresión significativa (por cambio en el PS o por necesidad de otra terapia), era a criterio del investigador y los resultados podrían estar sesgados.

Respecto a la validez externa, de modo general, los efectos observados pueden reflejar los resultados esperados cuando la intervención se aplique a la población de interés, teniendo en cuenta las siguientes cuestiones (ver Tabla 6).

Tabla 6. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Pacientes con diagnóstico histológico confirmado de melanoma no resecable en estadios IIIB, IIIC o IV, con o sin mutación BRAF, y previamente tratados o no con otras terapias. Se excluyeron pacientes con melanoma ocular o mucoso primario y con metástasis cerebrales activas, óseas, > 3 metástasis viscerales o cualquier metástasis visceral > 3 cm. en sistema nervioso central así como pacientes en tratamiento con antivirales o dosis altas de esteroides. Sólo se incluyeron pacientes con ECOG=0 y, en menor porcentaje, ECOG=1 y en pacientes con metástasis en vísceras, el fármaco no ha sido aprobado, por lo que su aplicabilidad es limitada.
Intervención	La dosis empleada de talimogene coincide con la indicación autorizada en ficha técnica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la dosis total administrada, así como los puntos de administración en el ensayo fueron seleccionados a criterio del investigador y no se dispone de resultados que relacionen la dosis administrada con la respuesta obtenida, por lo que puede haber cierta incertidumbre en cuanto a la posología recomendada.
Comparadores	Se ha empleado GM-CSF como control, sin embargo su beneficio clínico cuando se administra por vía subcutánea en monoterapia para el tratamiento de esta patología no está claramente demostrado, por lo que no se considera el comparador más adecuado.
Resultados	En cuanto a los resultados medidos, hay que tener en cuenta que no se han

	estudiado variables de gran relevancia clínica y los obtenidos de SG no demuestran una mejora significativa. Los resultados en seguridad sí reflejan los riesgos más importantes.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

En la tabla a continuación se identifican los gaps de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza), comparando el perfil de evidencia del fármaco (pregunta de investigación enunciada) con la evidencia disponible (resultados de efectividad y seguridad identificados tras la evaluación de talimogene).

Tabla 7. Perfil y gaps de evidencia.

<table>
<tr><th colspan="6">Perfil de evidencia del fármaco</th></tr>
<tr><td colspan="6">Justificación para el uso del fármaco:
Talimogene laherparepvec forma parte de las terapias inmunooncológicas aprobadas para el tratamiento del melanoma irresecable metastático en adultos. Para esta indicación existen otras alternativas terapéuticas y el beneficio principal que podría aportar su uso sería un mejor perfil de toxicidad.</td></tr>
<tr><td colspan="6">Indicación del fármaco:
Tratamiento de adultos con melanoma irresecable metastásico (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Población
Pacientes con melanoma no resecable en estadios IIIB, IIIC o IV, con o sin mutación BRAF, y previamente tratados o no con otras terapias.</td><td colspan="2">Intervención
Talimogene laherparepvec vía intralesional a concentración de 10^6 PFU/ml en la primera dosis (hasta 4 ml por sesión, según el tamaño de la lesión). A las 3 semanas, a 10^8 PFU/ml (hasta 4 ml por sesión) cada 2 semanas.</td><td colspan="2">Comparador/es
Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, regímenes de quimioterapia. Además, en pacientes con mutación BRAF positiva: vemurafenib, dabrafenib, cobimetinib, vemurafenib y trametinib asociado o no a dabrafenib.</td></tr>
<tr><td colspan="6">Diseños de los estudios:
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECA pivotales</td></tr>
<tr><td>Variable Resultado- 1</td><td>Variable Resultado- 2</td><td>Variable Resultado - 3</td><td>Variable Resultado - 4</td><td>Variable Resultado - 5</td><td>Variable Resultado - 6</td></tr>
<tr><td>Supervivencia global (SG)</td><td>Supervivencia libre de progresión (SLP)</td><td>Tasa de respuesta</td><td>Calidad de vida</td><td>Eventos adversos</td><td>Eventos adversos graves</td></tr>
<tr><td colspan="6">Gaps de evidencia</td></tr>
<tr><td colspan="6">Resultados de la evaluación</td></tr>
</table>

Variable **R**esultado - 1	Variable **R**esultado-2	Variable **R**esultado - 3	Variable **R**esultado - 4	Variable **R**esultado - 5	Variable **R**esultado- 6
1 ECA: HR (IC 95 %) talimogene *vs*. GM-CSF: 0,79, (0,62 — 1,00) (Nivel de evidencia 1+)	----------	1 ECA: Tasa de respuesta duradera: 16,3 % talimogene *vs*. 2,1 % GM-CSF. OR no ajustada = 8,9 (2,7 — 29,2) RAR: 14,1 (9,3 — 19,0) (Nivel de evidencia 1+)	----------	1 ECA: Incidencia de EA de cualquier grado: 99 % talimogene *vs.* 95 % GM-CSF. (Nivel de evidencia 1+)	1 ECA: Incidencia de EA grado 3 ó 4: 11 % talimogene *vs.* 5 % GM-CSF. (Nivel de evidencia 1+)

Actualmente los ensayos clínicos en desarrollo que incluyen talimogene como intervención y terapia estándar como comparador se centran en evaluar la eficacia y seguridad de añadir talimogene a diferentes terapias aprobadas en melanoma y como terapia adyuvante. También se está investigando la eficacia y seguridad de talimogene en pacientes con estadios IIIB-IVM1c en ensayos de un solo brazo:

- Pembrolizumab (MK-3475) con o sin talimogene laherparepvec en melanoma irresecable (NCT02263508).
- Ipilimumab (MK-3475) con o sin talimogene laherparepvec en melanoma irresecable (NCT02263508).
- Eficacia y seguridad de talimogene laherparepvec en neoadyuvancia frente a cirugía sin neoadyuvancia en melanoma (NCT01740297).
- Ensayo de un solo brazo para evaluar el papel de talimogene laherparepvec en la repsuesta inmunitaria en melanoma irresecable (NCT02366195)
- Estudio de talimogene laherparepvec en melanoma estadíos IIIC y IV (NCT00289016).

5. Puntos clave

Talimogene laherparepvec ha demostrado que mejora la tasa de respuesta duradera y la tasa de respuesta global en comparación con GM-CSF en pacientes con melanoma irresecable y metástasis regional o distante (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) sin enfermedad en hueso, cerebro, pulmón u otras vísceras. Aunque existe una tendencia de mejora en SG de talimogene *vs.* GM-CSF, los resultados exploratorios obtenidos no permiten confirmar dicho beneficio (nivel de evidencia 1 +).

Se desconoce el posible beneficio clínico de talimogene frente a las alternativas consideradas estándar, y la eficacia de GM-CSF en monoterapia en el tratamiento del melanoma irresecable metastásico no ha sido demostrada en ECA, por lo que es necesario interpretar los resultados obtenidos con cautela.

Según el análisis de subgrupos, en pacientes con estadios IVM1b y IVM1c y en aquellos previamente tratados, no se mantiene la tendencia general observada en tasa de respuesta duradera a favor de talimogene *vs.* CM-GSF, ya que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Respecto a la seguridad, los eventos adversos que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que recibió talimogene fueron principalmente: fatiga, escalofríos, fiebre, náuseas, síndrome gripal y dolor en el punto de inyección. Los eventos adversos de cualquier grado y los de grado 3 ó 4 ocurrieron más frecuentemente en grupo de talimogene, destacando como principal evento adverso grado 3 ó 4 la celulitis. La tasa de abandonos por eventos adversos fue ligeramente superior en el grupo de talimogene (nivel de evidencia 1 +).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)[15] (Anexo II).

6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Imlygic® (talimogene laherparepvec) [Internet]. Londres: EMA; 22/10/2015 [consultado 08.02.2016]. Imlygic EMEA/H/C/002771/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002771/WC500201082.pdf

2. Martínez Jáñez N. Melanoma [Internet]. Madrid: SEOM: 2015 [consultado 07.11.2015]. URL: http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma

3. Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. Melanoma Res. 2012; 22:454-9.

4. 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 [consultado 07.11.2015]. URL: http://www.globocan.iarc.fr

5. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 2005;353:2135-47.

6. NIHR HSC. Nivolumab (Opdivo®) as single-agent first-line therapy for unresectable or metastatic melanoma [Internet]. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC).Horizon Scanning Review. 2015 [consultado 07.11.2015]. URL:http://www.akdae.de/Stellungnahmen/HSC/Nivolumab/HSO-50.pdf

7. Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. Systemic therapy for unresectable stage III or metastatic cutaneous melanoma [Internet]. Edmonton (Alberta): CancerControlAlberta; 2013. 13p. (Clinical practice guideline; no. CU-012). [consultado 09.11.2015] URL:http://www.guideline.gov/content.aspxid=47851&search=systemic+therapy+for+unresectable

8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma. Versión 3. 2015 [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2015 [consultado 09.11.2015]. URL:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf

9. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26: v126-132.

10. National Collaborating Centre for Cancer. Melanoma: assessment and management.[Internet] Londres: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); jul 2015 [consultado 09.11.2015]. 59 p. (NICE guideline; no. 14).URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853

11. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet].Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. [consultado 18.11.2015]. URL:http://www.cochrane.es/?q=es/node/269

12. 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;33:2780-8.

13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Talimogene laherparepvec for treating metastatic melanoma. [Internet]. Londres: NICE; 2015 [consultado 10.11.2015]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG509/documents/melanoma-metastatic-talimogene-laherparepvec-id508-final-scope2

14. Kaufman HL, Ruby CE, Hughes T, Slingluff CL, Jr. Current status of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the immunotherapy of melanoma. J Immunother Cancer. 2014;2:11.

15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer'shandbook [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2015 [consultado 25.7.2015]. URL:http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf

7. Anexos

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

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane[11]

Dominios	**Referencia:** Andtabacka *et al.* 2015[12]
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo de sesgo bajo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo de sesgo bajo
Cegamiento de los pacientes y del personal	Riesgo de sesgo alto*
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo de sesgo bajo
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [10]. * Era un estudio abierto.	

Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN[15]

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