

## **Talimogene laherparepvec (T-VEC, OncoVEXGM-CSF) vid icke-resektabelt malignt melanom**

### *En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2015-04-17

Datum för leverans: 2015-05-11

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinator (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Allmänt om substansen**

T-VEC (talimogene laherparepvec), som marknadsförs av Amgen, är ett onkolytiskt (tumörupplösande) herpes simplex-virus typ 1 (HSV-1) som bär på en gen som kodar för den immunstimulerande substansen GM-CSF[1]. T-VEC har tagits fram av företaget BioVex under namnet OncoVEXGMCSF[2]. T-VEC är indicerat till patienter med malignt melanom vars lesioner inte är möjliga att avlägsna kirurgiskt och som har lesioner som är åtkomliga för direkt injektion [3]. Virusgenomet har modifierats så att det inte är skadligt för normala celler och istället selektivt angriper och replikerar sig i tumörceller. Dessutom inkluderas en gen för GM-CSF, en cytokin som stimulerar T-celler att känna igen och destruera cancerceller [3, 4].

I den avslutade fas II-studien gavs en initial dos på upp till 4 ml av 106 pfu/ml (= plaque-forming units, antalet partiklar med förmåga att bilda infektiösa plack per volymenhet/ml) givet som intratumoral injektion följt av en boosterdos på upp till 4 ml av 108 pfu/ml tre veckor senare. Därefter gavs upp till 4 ml av 108 pfu/ml varannan vecka tills totalt 24 doser var givna [4].

### **Förväntat godkännande**

Ansökan till EMA för godkännande av T-VEC lämnades in den 28/8-2014. Ett möjligt godkännande kan väntas 2015 Q3.

### **Kliniskt behov och patientpopulation**

Insjuknandet i malignt melanom har ökat de senaste decennierna och är nu den sjätte vanligaste cancerformen bland män och den femte vanligaste cancerformen bland kvinnor i Sverige. År 2011 insjuknade 1676 män och 1647 kvinnor i malignt melanom, motsvarande 36,9 män respektive 32,6 kvinnor per 100 000 invånare [5]. Totalt insjuknar cirka 500 personer/år med metastaserad sjukdom (stadium IV). Medelöverlevnaden vid metastaserande malignt melanom är 6 – 9 månader och ettårsöverlevnaden är cirka 25 procent [6].

### **Förskrivarkategori**

Specialistläkare inom onkologi.

## Rekommenderad behandling idag

I första hand behandlas melanom kirurgiskt. Pigmenterade hudförändringar ska excideras radikalt, vid regionala lymfkörtelmetastaser utförs också körtelutrymning [6].

Vid avancerat (inoperabelt eller metastaserande) melanom används vanligen målinriktade terapier. Idag ska alla patienter testas för BRAF V600-mutation. Som första linjens behandling administreras vanligen ipilimumab (vid BRAF wildtype och BRAF-positiv mutation) eller BRAF-hämmare såsom vemurafenib (Zelboraf) eller dabrafenib (Tafinlar) (vid BRAF-positiv mutation). I första linjen, vid mindre tumörbörda, föredras vanligen ipilimumab för BRAF-positiv mutation. Vid stor tumörbörda och tecken på snabb progress övervägs BRAF-hämmare i första linjen för BRAF-positiv mutation. Första utvärderingen av ipilimumab sker efter ca 12 v och för att vara aktuell för behandling med ipilimumab behöver den förväntade överlevnaden vara minst 3 (-6) månader.

Cytostatika (i första hand temozolomid) kan användas i första linjen men har idag fått mindre betydelse på grund av nyare behandling. Cytostatika har i studier visat en remissionsfrekvens på cirka 15-20 procent i monoterapi. I andra linjen efter svikt på ipilimumab kan det bli aktuellt med antingen BRAF-hämmare (BRAF-positiv mutation) eller cytostatika (BRAF-WT).

Kombinationsbehandling med BRAF- och MEK-hämmare (trametinib/Mekinist) visar sig ha längre responser jämfört med monoterapi med BRAF-hämmare. Idag finns möjlighet till ”compassionate use-program” med PD-1 hämmaren pembrolizumab (Keytruda) efter progress på ipilimumab. Övriga kommande behandlingsalternativ anges under rubriken ”Andra substanser i pipeline för samma indikation”.

Det finns data som talar för att radioterapi kan minska risken för regionala återfall efter lymfkörtelkirurgi. Radioterapi kan även användas vid icke operabla lentigo maligna.

Randomiserade studier har visat att adjuvant behandling med interferon ger en något förlängd återfallsfri överlevnad och en marginell effekt på total överlevnad till priset av en sämre livskvalitet. I Sverige används interferon adjuvant i liten utsträckning, och i första hand till subgruppen ulcererande maligna melanom.

## Klinisk effekt

Publicerade data föreligger för ca 100 patienter med olika cancerformer som har ingått i sammanlagt fyra kliniska studier [3]. Endast en fas II-studie på 50 patienter med malignt melanom har publicerats [4]. Av de inkluderade patienterna hade 74 procent tidigare fått en eller flera icke-kirurgiska behandlingar inklusive dakarbazin/temozolomid eller interleukin-2. Behandling med högdos-IL2 är godkänt i USA sedan många år tillbaka. Dock har den blygsamma antitumorala effekten i kombination med svåra biverkningar medfört att preparatet inte registrerats för behandling i Europa, med undantag av Danmark.

Det primära effektmåttet var den totala andelen patienter som uppvisade respons på behandling med T-VEC. Minskad tumörbörda både vid injektionsstället samt av oinjicerade lesioner mättes enligt objektiva bedömningskriterier för tumörrespons, RECIST (”Response Evaluation Criteria In Solid Tumors”) [7, 8]. Partiell respons krävde en total reduktion av tumörbörda över 30 procent jämfört med utgångsvärdet. Sekundära effektmått utgjordes av total överlevnad [9]. Av de inkluderade patienterna uppvisade 16 procent komplett respons (n=8) och 10 procent partiell respons (n=5). För tre av de 13 patienterna ingick kirurgi för att

avlägsna kvarstående tumör. Enstaka patienter hade effekt mot lesioner i lunga, lever och pankreas [4]. Total överlevnad (OS) var 58 procent vid 1 år (40 procent för patienter på stadium IV) och 52 procent vid 24 månader [4].

I en prospektiv, randomiserad fas III-studie (OPTIM) på 439 patienter med stadium IIIb, IIIc och IV av malignt melanom jämfördes T-VEC med GM-CSF. Resultat ifrån en interimanalys av total överlevnad presenterades av Amgen vid mötet för American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2014. Skillnaden mellan medianöverlevnad bland T-VEC och GM-CSF-behandlade patienter nådde inte statistisk signifikans (23,3 och 19,9 månader, respektive den relativa risken beräknad som "hazard ratio" (HR) med 95-procentigt konfidensintervall (KI) var 0,79 (0,61-1,02; P = 0,0746). Studiens primära effektmått, som var komplett eller partiell respons som varar i minst sex månader och som påvisas inom ett år efter påbörjad behandling, nåddes av 16,3 procent av T-VEC patienter och av 2,1 procent i kontrollgruppen med enbart GM-CSF oddskvot med 95- procentigt KI var 8,9 (2,7–29,2, p <0,0001). Den praktiska betydelsen av detta effektmått är svår att bedöma speciellt med tanke på att medianöverlevnaden i båda grupperna var längre än ett och ett halvt år. Sammanfattningsvis innebär det att av sju behandlade patienter uppnådde en extrapatient ett behandlingssvar som kvarstod längre än sex månader.

### **Kliniska observanda**

Enligt uppgift fick 42 procent som behandlades med T-VEC allvarliga biverkningar, som dock inte bedömdes vara relaterade till behandlingen [4]. En detaljerad redovisning av dessa allvarliga biverkningar har inte presenterats. Autoimmun vitiligo, ett möjligt tecken på immunsvår mot melanocyter sågs hos sex procent [4]. Enligt Amgens rapport om fas III-studien vid ASCO, Chicago juni 2013, utvecklade 26 procent av patienterna som fick T-VEC allvarliga biverkningar, inklusive celluliter och feber, jämfört med 13 procent av patienterna som fick GM-CSF.

Milda biverkningar (grad I) har i fas II-studien noterats hos 85 procent av patienterna. De vanligaste biverkningarna var feber (52 procent), frossa (48 procent) trötthet (32 procent), illamående (30 procent), kräkningar (20 procent), och huvudvärk (20 procent). Därutöver var det sex patienter som upplevde smärta (möjligen utlöst av grundsjukdomen) samt fyra patienter som upplevde trötthet med dyspné.

Studieupplägget av OPTIM-studien har fått kritik för att T-VEC inte jämförs med rekommenderad behandling. Det har dock försvarats med att det fattas effektiv etablerad behandling för denna patientgrupp. Jämförelsebehandlingen kan dock vara rimlig för att påvisa en specifik effekt av vaccinkomponenten. Det är oklart huruvida T-VEC har någon signifikant effekt mot metastaser i vitala organ, till exempel hjärna, lungor och lever. Interaktioner med T-VEC har inte rapporterats.

### **Andra avslutade och pågående studier**

Vid sökning i FDA databasen [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) återfanns flera studier på OncoVEX (T-VEC) vid malignt melanom (tabell 2). Det görs också fas II-studier vid kolorektalcancer och levercancer.

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

PD1-hämmarna nivolumab (Opdivo) och pembrolizumab (Keytruda) förväntas bli godkända senare under 2015 och kommer sannolikt få en central plats i behandlingsarsenalen mot malignt melanom i stadium IV.

En rad nya läkemedel mot metastaserande malignt melanom är under utveckling. I tabell 3 presenteras några exempel på de nya substanser som studeras.

### **Kostnad**

Med tanke på administrationssättet är det rimligt att anta att T-VEC kommer att bli ett rekvisitionsläkemedel. Pris för vaccinet är mycket svårt att förutse. Som biologiskt läkemedel kan man anta att det blir kostsamt.

### **Kostnadsmissiga och andra konsekvenser för vården**

Administrationssättet, att upptäcka och injicera medlet i lesioner som är åtkomliga för direkt injektion, kan tänkas kräva extra personalresurser och annan logistik jämfört med nuvarande behandlingar.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Cancerregister såsom INCA-registret, är lämpligt för uppföljning – både tumörspecifikt register och det för nya läkemedel. Se

<http://www.cancercentrum.se/sv/INCA/kvalitetsregister/hudmelanom/dokument/> respektive <http://www.cancercentrum.se/sv/INCA/kvalitetsregister/Nya-lakemedel-inom-cancervarden/Dokument/> för parametrar att följa upp.

### **Andra marknader**

I juli 2014 lämnades registreringsansökan in hos FDA gällande behandling av melanom.

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Läkemedlet har både lokal och systemisk effekt tack vare virusets direkt onkolytiska verkan i injicerade lesioner, samt GM-CSF som bidrar till en systemisk immunstimulerande effekt. Milda biverkningar [2].

### **Författare**

Alan Fotoohi  
Specialistläkare i klinisk farmakologi, Med dr.

Anna Törring  
ST-läkare Klinisk farmakologi

Carl-Olav Stiller  
Docent, överläkare

Alla författarna är hemmahörande på Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

### **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga.

**Tabell 1** resultaten av Optim-studien som presenterats vid ASCO 2014

	T-VEC + GM-CSF	GM-CSF
Bestående respons, DRR	16,3%	2,1%
	Odds ratio 8,9; 95% CI 2,7-29,2; p< 0,0001	
Total respons, ORR	26,4%	5,7%
Komplett respons, CR	10,8%	0,7%
Partiell respons, PR	15,6%	5,0%
Total överlevnad, OS	23,3m	19,0m
	HR 0,79; 95% CI 0,61-1,02, p=0,07	

**Tabell 2** OncoVEX (T-VEC) studier registrerade på [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) 2014-11-14

Nummer	Längd	Studietyper	Jäm-förelse	Studiepopulation	Primärt effektmått	Status
NCT00289016	48 v	Icke-randomiserad, öppen fas-II	Ingen	Malignt melanom stadium III/IV	Tumörrespons, överlevnad	Avslutad 2009
NCT00769704	>1 år	Randomiserad öppen fas III	GM-CSF	Malignt melanom stadium IIIb/IIIc/IV	Tumörrespons, överlevnad	Avslutad 2014
NCT01368276	>2 år	Förlängning av NCT0076970	GM-CSF	Malignt melanom stadium IIIb/IIIc/IV	Säkerhet	Pågående
NCT02173171	8 år 6 mån	Cohort register-studie	Ingen	Malignt melanom	Säkerhet	Pågående
NCT02147951	?	Fas 3b, öppen, enarmad	Ingen	Stadium IIIb till IVM1c-melanom	Oklart	Pågående

**Tabell 3** Övriga substanser som provas i fas III-studier mot malignt melanom

Substans	Studiefas, nummer
Allovectin-7	Fas III (NCT00003647)
MAGE-A3 + CpG	Fas III (NCT00796445)
Gp100:209-217(210M)	Fas III (NCT00019682)
Dabrafenib	Fas III
TIL + IL-2	Fas III (NCT00200577)
Inhibitor av c-KIT	Fas III (NCT01280565)
MDX-1106 (Anti-PD-1)	Fas III (NCT01721772, NCT01721746).
Trametinib	Flera fas III-studier

## Referenser

1. Kaufman, H.L., et al., *Local and distant immunity induced by intralesional vaccination with an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF in patients with stage IIIc and IV melanoma*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(3): p. 718-30.
2. Salvarani, C., et al., [*Recommendations for the appropriate use of anti-TNFalpha therapy in patients with psoriatic arthritis*. *Italian Rheumatology Society*]. *Reumatismo*, 2004. **56**(3): p. 133-4, 136-8.
3. Kaufman, H.L. and S.D. Bines, *OPTIM trial: a Phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma*. *Future Oncol*, 2010. **6**(6): p. 941-9.
4. Senzer, N.N., et al., *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. **27**(34): p. 5763-71.
5. Mease, P.J., *Cytokine blockers in psoriatic arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2001. **60 Suppl 3**: p. iii37-40.
6. Kemeny, L., et al., [*The role of biological drugs in the treatment of psoriasis, results from 9 randomized placebo-controlled trials*]. *Orv Hetil*, 2006. **147**(21): p. 981-90.
7. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors*. *European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(3): p. 205-16.
8. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. *Eur J Cancer*, 2009. **45**(2): p. 228-47.
9. Natarajan, N., et al., *Novel immunotherapeutic agents and small molecule antagonists of signalling kinases for the treatment of metastatic melanoma*. *Drugs*, 2011. **71**(10): p. 1233-50.