

## **MABp1 (Xilonix) vid kolorektalcancer**

*En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2016-08-29

Datum för leverans: 2016-11-15

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

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

### **Allmänt om substansen**

MABp1 (Xilonix) är en monoklonal (IgG1 $\kappa$ ) antikropp mot IL-1 $\alpha$  från XBiotech [1, 2]. Antikroppen kommer från humana B-lymfocyter från en individ med cirkulerande anti-IL-1 $\alpha$ . Dessa B-lymfocyter har immortaliserats med Epstein-Barr-virus [2, 3]. Genom att neutralisera IL-1 $\alpha$  antas Xilonix motverka kärlnybildning (angiogenes) och invasivitet, blockera infiltrerande leukocyter (som undertrycker antitumörimmunitet i tumörens mikromiljö), återställa metabol dysreglering samt påverka fatigue och ångest som medieras via kronisk inflammatorisk signalering i centrala nervsystemet [4].

I fas III-studierna inkluderades patienter med metastaserad eller inoperabel kolorektalcancer som inte svarat på standardterapi. Enligt uppgift använde man sig av en dos på 7,5 mg/kg kroppsvikt varannan vecka [5].

### **Förväntat godkännande**

Ansökan om marknadsföringstillstånd för Xilonix för behandling av avancerad kolorektalcancer skickades in till EMA i mars 2016. Preparatet har fått accelererad process och ett godkännande skulle kunna bli aktuellt 2016 Q4.

### **Kliniskt behov och patientpopulation**

Enligt de nationella riktlinjerna från Socialstyrelsen [6] är kolorektalcancer, med cirka 6 000 nya insjuknanden årligen, den tredje vanligaste cancerformen i Sverige. Cirka två tredjedelar är koloncancer och en tredjedel rektalcancer. Vid diagnostik av kolorektalcancer har 20–25 procent av patienterna metastaser och ungefär lika många får det senare under sjukdomsförloppet. Vi bedömer att cirka 3 000 patienter i Sverige skulle kunna uppfylla inklusionskriterierna för studierna med MABp1 (metastaserad eller inoperabel kolorektalcancer som är refraktär mot standardterapi).

### **Förskrivarkategori**

Specialistläkare i onkologi.

## Rekommenderad behandling idag

För patienter diagnostiserade med koloncancer 2005–2009 var 5-årsöverlevnaden 61 procent för män och 65 procent för kvinnor. Medianöverlevnaden för patienter i kliniska studier, med andra ord sådana patienter som har ett gott allmäntillstånd och ingen komorbiditet, har jämfört med slutet av 1980-talet förlängts från ett halvår till över två år. För patienter med metastaserad kolorektalcancer har 3-årsöverlevnaden ökat från 7 till 21 procent och 5-årsöverlevnaden från 4 till 9 procent. Den vanligaste botande behandlingen är kirurgi som kombineras med strålbehandling eller läkemedelsbehandling med cytostatika beroende på typ av cancer och sjukdomsstadium för att minska risken för återfall.

Enligt det nationella vårdprogrammet för kolorektalcancer [7] och de nationella riktlinjerna från Socialstyrelsen [6] ska antitumoral läkemedelsbehandling övervägas vid metastaserad kolorektalcancer. Vetenskaplig evidens för effekten är hög. I kombination med metastaskirurgi eller ablativ behandling kan också långtidsöverlevnad utan recidiv, liktydigt med bot, uppnås hos enstaka patienter.

Avgörande för val av behandling beror på många faktorer, främst målet med behandlingen men också tumörutbredning, tid från primärdiagnos, eventuellt tidigare adjuvant behandling, allmäntillstånd och patientpreferens [7].

Fluoropyrimidin (5-fluorouracil eller kapecitabin), irinotekan och oxaliplatin har god evidens och är väletablerad behandling vid metastaserad kolorektalcancer. Dessa ges ensamt eller oftast i kombinationer. De ges oftast i flera linjer, det vill säga man börjar med en kombination/enskilt medel och byter till annan kombination/läkemedel vid svikt på tidigare given behandling. Det är inte ovanligt att patienter får två eller tre linjers behandlingar [7].

Som tillägg till cytostatika används för närvarande flera biologiska läkemedel såsom bevacizumab (Avastin), aflibercept (Zaltrap) och ramucirumab (Cyramza) vilka påverkar kärlnybildningen, cetuximab (Erbix) och panitumumab (Vectibix) som hämmar EGFR (epitelial growth factor receptor) och regorafenib (Stivarga) som är en tyrosinkinashämmare. Dessa läkemedel har en, för de flesta patienter, relativt begränsad men väldokumenterad effekt och används till selekterade patienter någon gång under sjukdomsförloppet. Preparaten är dock dyra. Evidens för val av preparat är olika beroende på i vilken linje av behandling patienten befinner sig [7].

Enligt Socialstyrelsens rekommendation kan hälso- och sjukvården bland annat erbjuda följande vid palliativ behandling [6]: Enbart fluoropyrimidin eller oralt kapecitabin med tillägg av bevacizumab som första linjens palliativa behandling till personer med metastasering av tjock- eller ändtarmscancer utan påtagliga tumörrelaterade symtom. Kombinationen irinotekan och EGFR-hämmare kan användas efter svikt på fluoropyrimidin, irinotekan och oxaliplatin som tredje linjens palliativ behandling.

## Klinisk effekt

MABp1 utvärderas i en öppen fas III-studie (NCT01767857) och en dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (NCT02138422) vid kolorektalcancer [8, 9]. Båda studierna utvärderar MABp1 i dosen 7,5 mg/kg kroppsvikt intravenöst varannan vecka [5]. Den randomiserade dubbelblinda fas III-studien (NCT02138422) pågår, men rekryteringen av patienter är avslutad [9]. Man anger att studien planerades för att inkludera 276 patienter. Det primära utfallsmåttet var påverkan på muskelförlust, fatigue, förlust av aptit samt smärta efter åtta veckors behandling. I en analys (15 juni 2015) hade man inkluderat 220 patienter och av

dessa hade 183 patienter avslutat en behandlingscykel [10]. Trettiofem patienter hade avbrutit studien före åtta veckor. Vid tidpunkten för analysen klassades 59 patienter eller 60 procent av de evaluerbara patienterna som responders avseende de tumörrelaterade symtomen. Sammantaget hade även 93 patienter utvärderats enligt RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) varav två som partiella responders och 23 med stabil sjukdom. Enligt ett pressmeddelande från företaget (2015-12-07) [11] skattades en tredjedel av 207 patienter som erhållit MABp1 som responders jämfört med en femtedel av de 102 patienterna i placebogruppen. I ett annat pressmeddelande från företaget (2016-03-04) [12] anges att studien rapporterats visa på 76 procent relativ förbättring av responsfrekvens hos patienter som fått MABp1 jämfört med placebo ( $p = 0,0045$ ).

Till den andra fas III-studien (NCT01767857), med det primära utfallsmåttet total överlevnad (skillnad i medianöverlevnad mellan studiearmarna), ska 600 patienter med kolorektal cancer som är refraktära för standardterapi inkluderas. Rekryteringen pågår fortfarande [8].

I ett abstrakt från American Society for Cancer and Oncology (ASCO) 2015 [13] presenteras resultat från 39 patienter som deltagit i studien NCT01767857 med metastaserad kolorektalcancer, utan effekt av behandling med oxaliplatin eller irinotekan och med en viktförlust av minst fem procent under de närmast föregående 6 månaderna. Av dessa patienter behandlades 19 med MABp1 (3,75 mg/kg kroppsvikt intravenöst varannan vecka fram till sjukdomsprogress) och 20 med megestrolacetat (800 mg peroralt dagligen). Medianöverlevanden var 2,8 månader med Xilonix jämfört med 2,0 månader med megestrolacetat. Vidare anger man en icke statistiskt signifikant skillnad avseende risk för död. Sekundärt utfallsmått var värdering av välbefinnande med hjälp av frågeformuläret EORTC QLQ-C30. Fysisk funktion och rollfunktion försämrades hos de patienter som fått megestrolacetat (medianförändring -13,3,  $p = 0,02$ , respektive -16,7,  $p = 0,02$ ) medan de som fått Xilonix inte försämrades avseende dessa mått. MABp1-behandlade patienter hade en behandlingsrelaterad medianreduktion av trombocyter på  $60\,000/\text{mm}^3$ , jämfört med  $10\,000/\text{mm}^3$  hos de patienter som hade fått megestrolacetat,  $p = 0,03$ . Detta utvärderades då trombocyter stödjer tumörtillväxt och metastasering, och då trombocyt nivåer ökar vid cancerprogression.

I en öppen fas I doseskaleringsstudie [2] undersöktes MABp1 vid olika typer av cancer varav 27 procent eller 14/52 av patienterna hade kolorektalcancer. Patienterna fick MABp1 en gång var tredje vecka enligt fyra dosnivåer: 0,25 mg/kg kroppsvikt, 0,75 mg/kg kroppsvikt, 1,25 mg/kg kroppsvikt och 3,75 mg/kg kroppsvikt. Efter doseskaleringsfasen behandlade man i en andra studiearm med den högsta tolererade dosen varannan vecka. Man tillämpade inte ett maximalt antal behandlingscykler utan patienterna kunde fortsätta i studien tills de hade radiologisk eller klinisk sjukdomsprogression. Primära utfallsmått var säkerhet, tolerabilitet, farmakokinetisk profil och identifiering av en lämplig dos för fas II-studier. Ingen dosbegränsande toxicitet eller immunogenicitet förekom upptill 3,75 mg/kg kroppsvikt varannan vecka. Antitumöreffekt utgjorde ett sekundärt utfallsmått och av 42 patienter som bedömdes i detta avseende hade 18 patienter klinisk progression innan 8 veckor. Nio av resterande 24 patienter hade stabil sjukdom eller bättre, i åtminstone tre månader vid utvärdering med RECIST. Hos de 14 patienterna med kolorektalcancer låg medianöverlevnaden på 8,7 månader.

### **Kliniska observanda**

I den jämförelse mellan patienter behandlade med MABp1 ( $n = 19$ ) respektive megestrolacetat ( $n = 20$ ), som beskrivs i ett konferensabstrakt [13], har man inte rapporterat

några infusionsreaktioner, behandlingsavbrott på grund av biverkningar eller behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar i MABp1-gruppen.

I fas I-studien [2] på patienter med olika former av cancer sågs en allvarlig biverkning i form av pneumoni hos en patient med icke småcellig lungcancer. Denna biverkning tolkades som möjligen relaterad till studieläkemedlet. De vanligaste biverkningarna, där ett samband med studieläkemedlet bedömdes som möjligt, var proteinuri hos 11 patienter, illamående hos 7 patienter och fatigue hos 7 patienter [2]. Enligt uppgift förelåg det färre allvarliga biverkningar i MABp1-gruppen jämfört med placebo i den ena fas III-studien (NCT02138422) [10].

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

MABp1 har studerats avseende säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik i fas I- och fas II-prövningar vid avancerade cancersjukdomar och avancerade hematologiska maligniteter samt vid diabetes, vaskulär restenos, psoriasis, akne och pyoderma gangrenosum [3, 14–18].

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

En kandidat i pipeline vid behandling av metastaserad kolorektalcancer är TAS-102 (trifluridin + tipiracil) som i en fas III-studie ökade medianöverlevnad från 5,3 månader i placebogruppen till 7,1 månader med TAS-102 [19]. Fas III-studier har även registrerats för nintedanib (angiogeneshämmare som blockerar exempelvis VEGFR) [20] och PGG glucan (Imprime PGG) (immunstimulerande) [21].

### **Kostnad**

Xilonix kan få en liknande kostnadsbild som registrerade antikroppar.

### **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Införandet av Xilonix i terapiarsenalen vid kolorektalcancer torde inte medföra några större strukturella förändringar. Vid samma indikation finns idag andra preparat med liknande verkningsmekanism och administreringsscheman.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Cancerregistret. INCA läkemedelsregister kan användas av dem som valt att fortsätta med detta register. Sedvanlig läkemedelsstatistik. Nationella kvalitetsregistret för kolorektalcancer.

### **Andra marknader**

Xilonix finns inte godkänt på någon annan marknad.

### **Troliga försäljningsargument**

Det faktum att MABp1 är av humant ursprung och utan modifiering, ”first-in-class true human monoclonal antibody”, verkar lyftas fram som fördel jämfört med andra antikroppar eftersom risken för anafylaxi bedöms som lägre [1].

### **Författare**

Johan Holm  
ST-läkare  
Klinisk Farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller  
Docent, överläkare  
Klinisk Farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset

**Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga.

## Referenser

1. XBiotech. Oncology. 2016. Tillgänglig 2016-03-22 från <http://www.xbiotech.com/clinical/oncology.html>.
2. Hong DS, et al. MABp1, a first-in-class true human antibody targeting interleukin-1alpha in refractory cancers: an open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):656–66.
3. Hong DS, et al. Xilonix, a novel true human antibody targeting the inflammatory cytokine interleukin-1 alpha, in non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs.* 2015;33(3):621–31.
4. Reichert JM. Antibodies to watch in 2016. *MAbs.* 2016;8(2):197–204.
5. NHS National Institute for Health Research. MABp1 (Xilonix) for metastatic colorectal cancer – third line. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Juli 2015. Tillgänglig 2016-06-27 från <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/mabp1-xilonix-for-metastatic-colorectal-cancer-third-line/>.
6. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård. 2014, reviderad 2015. ISBN 978-91-7555-162-3. Tillgänglig 2016-06-23 från <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19383/2014-4-2.pdf>.
7. RCC. Regionala cancercentrum i samverkan: Tjock- och ändtarmscancer, Nationellt vårdprogram. 2016. Tillgänglig 2016-06-22 från [https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm/vardprogram/nvpkolorektalcancer\\_2016-03-15.pdf](https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm/vardprogram/nvpkolorektalcancer_2016-03-15.pdf).
8. NCT01767857. A phase III study of Xilonix in patients with advanced colorectal cancer (XCITE). 2015. Tillgänglig 2016-06-23 från <https://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=xilonix&rank=2>.
9. NCT02138422. A phase 3 study to evaluate Xilonix as an anticancer therapy in patients with symptomatic colorectal cancer. 2016. Tillgänglig 2016-06-22 från <https://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=xilonix&rank=1>.
10. Citeline. Pharmaprojects MABp1. 2016.
11. XiBiotech. Press release. 7 Dec 2015. Tillgänglig 2016-07-05 från <http://investors.xbiotech.com/phoenix.zhtml?c=253990&p=irol-newsArticle&ID=2120576>.
12. XiBiotech. Press release. 4 Mar 2016. Tillgänglig 2016-07-05 från <http://www.xbiotech.com/about/news/european-medicines-agency-grants-eligibility-for-submission.html>.
13. Fisher GA. A phase III study of xilonix in refractory colorectal cancer patients with weight loss. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2015. *J Clin Oncol* 2015;33, suppl 3; abstr 685. Tillgänglig 2016-07-05 från <http://meetinglibrary.asco.org/content/140631-158>.
14. El Sayed H, et al. A randomized phase II study of Xilonix, a targeted therapy against interleukin 1alpha, for the prevention of superficial femoral artery stenosis after percutaneous revascularization. *J Vasc Surg.* 2016;63(1):133–41 e1.
15. Timper K, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of a specific anti-IL-1alpha therapeutic antibody (MABp1) in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2015;29(7):955–60.

16. Carrasco D, et al. An open label, phase 2 study of MABp1 monotherapy for the treatment of acne vulgaris and psychiatric comorbidity. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(6):560–4.
17. Coleman KM, Gudjonsson JE, Stecher M. Open-label trial of MABp1, a true human monoclonal antibody targeting interleukin 1alpha, for the treatment of psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(5):555–6.
18. XBiotech. Clinical Trial Activities. 2016. Tillgänglig 2016-07-05 från <http://www.xbiotech.com/clinical/clinical-trial-activity.html>. .
19. Mayer RJ, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909–19.
20. NCT02149108. Nintedanib (BIBF 1120) vs placebo in refractory metastatic colorectal cancer (LUME-Colon 1). 2016. Tillgänglig 2016-06-28 från <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02149108?term=Nintedanib+colorectal&rank=2>.
21. NCT01309126. Study of Imprime PGG® in combination with cetuximab in subjects with recurrent or progressive KRAS wild type colorectal cancer (PRIMUS). 2015. Tillgänglig 2016-06-28 från <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01309126?term=imprime+PGG+colorectal&rank=>