

Talimogeen laherparepvec (T-VEC) bij lokaal irresectabel en gemetastaseerd melanoom

Inleiding

De afgelopen 5 jaar zijn de behandelopties van het irresectabel en gemetastaseerd melanoom fors uitgebreid. Kort na introductie van ipilimumab in 2011 kwamen de BRAF-remmers vemurafenib (2012) en dabrafenib (2014) ter beschikking. In 2015 en 2016 werden de PD-1-remmers nivolumab en pembrolizumab geïntroduceerd. Combinatiebehandelingen met BRAF- en MEK-remmers en met ipilimumab en nivolumab zijn sinds 2016 mogelijk.

Ook het hier te bespreken talimogeen laherparepvec (T-VEC) is geregistreerd voor de behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd melanoom. T-VEC wordt lokaal geïnjecteerd in de tumor. Het volume (maximaal 4 ml per keer) wordt verdeeld over verschillende laesies, waarbij de grootste laesies eerst worden behandeld. T-VEC is een verzwakt herpes simplexvirus type 1 (HSV-1), verkregen door functionele deletie van twee genen (ICP34.5 en ICP47) en insertie van de coderende sequentie voor humaan granulocyt-macropaag-koloniestimulerende factor (GM-CSF). De modificatie van het HSV-1 zorgt ervoor dat het HSV-1 zich binnen de tumoren vermenigvuldigt en lokaal GM-CSF produceert, met als gevolg de dood van tumorcellen en het vrijkomen van tumorantigenen. Er wordt verondersteld dat T-VEC op die manier samen met GM-CSF een systemische antitumor-immuunrespons en een effector-T-celrespons bevordert.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

T-VEC is in Nederland geregistreerd voor behandeling van volwassenen met een irresectabel maligne melanoom van de huid, dat regionaal of op afstand is gemetastaseerd, zonder bot-, hersen-, longmetastasen of andere viscerale ziekte. In deze publicatie wordt de OPTiM-studie besproken: een gerandomiseerde fase III-studie met patiënten met een injecteerbaar, irresectabel of gemetastaseerd (ook visceraal) melanoom.¹

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de OPTiM-studie wordt T-VEC vergeleken met subcutaan GM-CSF; een behandeling zonder aangetoonde klinische meerwaarde bij het melanoom. Standaardbehandelopties bij het niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom in Nederland zijn op dit moment *T-cell checkpoint inhibitors* en BRAF- (/MEK-)remmers.² Ten tijde van het ontwerp van en inclusie in de OPTiM-studie waren deze opties nog niet beschikbaar.

3. Methoden en kwaliteit van de studie

OPTiM is een in 64 centra verrichte gerandomiseerde fase III-studie (open label) waarin volwassen patiënten werden geïncludeerd met een histologisch bewezen, chirurgisch irresectabel, stadium IIIb tot IV melanoom van de huid geschikt voor directe of echogeleide injectie (ten minste →

1 cutane, subcutane of nodale laesie of aggregatie van laesies met een diameter van ten minste 10 mm).

Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten een goede performansescore (0-1), meetbare ziekte en een normaal tot licht verhoogd LDH te hebben. Patiënten met actieve hersenmetastasen, botmetastasen, meer dan 3 viscerale metastasen (uitgezonderd longmetastasen) of een viscerale metastase van meer dan 3 cm werden geëxcludeerd. Ook patiënten op hoge doses steroiden of op chronische of intermitterende behandeling met een antiviraal middel werden geëxcludeerd.

Geïncludeerde patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen intralesionaal T-VEC of subcutaan recombinant GM-CSF. Bij randomisatie werd gestratificeerd voor plaats van eerste recidief, aanwezigheid van levermetastasen, ziektestadium en eerdere niet-adjuvante systeemtherapie.

Om HSV-seronegatieve patiënten te laten seroconverteren werd de eerste gift T-VEC toegediend in een concentratie van 10^6 pfu/ml. Na 3 weken, en vervolgens elke 2 weken, werd de T-VEC toegediend in een concentratie van 10^8 pfu/ml. Per behandelssessie werd tot 4 ml T-VEC toegediend. Het toegediende volume per tumorlaesie werd bepaald door de grootte van de laesie (0,1 ml voor laesies < 0,5 cm tot 4,0 ml voor laesies > 5 cm). Het was niet vereist om alle laesies te injecteren. In de verschillende behandelssessies mochten verschillende laesies worden geïnjecteerd. Dosisaanpassingen van T-VEC waren niet toegestaan.

In de controle-arm werd bij patiënten GM-CSF 125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ eenmaal daags subcutaan toegediend gedurende 14 dagen in een cyclus van 28 dagen. Dosisaanpassingen werden toegestaan op grond van neutrofielen- en trombocytenaantallen. Patiënten werden behandeld tot aan relevante ziekteprogressie – dat wil zeggen: ziekteprogressie gecombineerd met een verminderde performansescore, intolerantie, complete respons, ontbreken van respons na 12 maanden behandeling, of (alleen in de T-VEC-arm) het verdwijnen van alle injecteerbare laesies. Na 12 maanden behandeling was

het toegestaan om patiënten met stabiele of responderende ziekte nog 6 maanden door te behandelen. In de eerste 24 weken behandeling was het niet toegestaan om de behandeling te onderbreken vanwege ziekteprogressie, tenzij er een klinische indicatie was voor een alternatieve behandeling. Respons werd gemeten door de onderzoeker bij start van de behandeling en vervolgens op dag 1 van elke cyclus (klinische evaluatie van zichtbare of palpabele laesies) en elke 12 weken (CT, PET of PET-CT en echografie indien passend). Respons werd gemeten volgens aangepaste WHO-criteria. Bij vermoeden van respons moest binnen een week een bevestigende evaluatie plaatsvinden. Patiënten met een partiële respons (PR), complete respons (CR) of met meer dan 9 maanden behandeling werden beoordeeld door een geblindeerd eindpuntbeoordelingscomité (EAC). Bijwerkingen werden volgens de CTC-AE versie 3.0 geëvalueerd vanaf dag 1 tot 30 dagen na de laatste behandeldag. Het primaire eindpunt van de studie was duurzame responskans (DRR), gedefinieerd als het aandeel CR plus PR dat ten minste 6 maanden aanhoudt en optreedt in de eerste 12 maanden behandeling, beoordeeld door de EAC. Secundaire eindpunten waren overleving (OS), beste respons, start en duur van respons, en tijd tot behandelfalen (TTF).

T-VEC bij lokaal irresectabel en gemetastaseerd melanoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	behandeling is gecentraliseerd in 4 centra: Antoni van Leeuwenhoek, Erasmus MC, Radboudumc, UMC Groningen
totale behandelkosten	€ 110.070,40

Er waren 430 patiënten en 278 events nodig om met 95 procent power een geschat verschil in DRR van 13 versus 3 procent vast te kunnen stellen met een tweezijdige alfa van 5 procent voor de *intent-to-treat*-populatie. Er werd één interim-analyse gepland voor het eindpunt DRR na inclusie van 75 patiënten (eenzijdige alfa = 0,0001) en na inclusie van alle patiënten (eenzijdige alfa = 0,0005). OS werd getest onder voorwaarde van een statistisch significant verschil in DRR in de primaire analyse. Voor de primaire analyse van OS waren ten minste 290 events nodig om met 90 procent power een *hazard ratio* (HR) van 0,67 vast te kunnen stellen met een tweezijdige alfa van 5 procent, zonder aanpassing voor interim-analyse.

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van behandeling

Tussen mei 2009 en juli 2011 werden 436 patiënten geïncludeerd: 295 patiënten in de T-VEC-arm en 141 patiënten in de GM-CSF-arm. Van de geïncludeerde patiënten had 57 procent ziektestadium IIIb, IIIc of IVM1a (geen viscerale metastasen) en had 47 procent vooraf geen systemische therapie ontvangen. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren vergelijkbaar. De mediane behandelduur was 23,0 (0,1 - 78,9) weken in de T-VEC-arm en 10,0 (0,6 - 72,0) weken in de GM-CSF-arm. De mediane follow-up voor OS was 44,4 maanden. Een vergelijkbaar aandeel van de patiënten in beide behandelarmen (39 en 43 procent) ontving na ziekteprogressie een effectieve antimelanoomvervolgbehandeling. In de besproken publicatie wordt niet vermeld hoeveel T-VEC er per patiënt per cyclus en per laesie is toegediend.

Het primaire eindpunt, DRR, was significant hoger in de T-VEC-arm (16,3 procent) dan in de GM-CSF-arm (2,1 procent; *odds ratio*: 8,9; 95%-BI: 2,7-29,2; $P < 0,001$). In totaal 32 patiënten (10,8 procent) in de T-VEC-arm en 1 patiënt (< 1 procent) in de GM-CSF-arm hadden een CR. Van de 78 patiënten in de T-VEC-arm met een respons vol-

deden 42 patiënten (54 procent) voorafgaand hieraan aan de criteria van progressieve ziekte. Respons werd waargenomen in zowel geïnjecteerde als niet-geïnjecteerde laesies.

De primaire analyse voor het secundaire eindpunt OS vond plaats na 290 events. De mediane OS bedroeg 23,3 maanden in de T-VEC-arm en 18,9 maanden in de GM-CSF-arm. Het verschil in OS tussen de behandelarmen was statistisch niet significant (HR: 0,79; 95%-BI: 0,62-1,00; $P = 0,51$).

Aanvullend werden voor verschillende subgroepen exploratieve analyses verricht naar het verschil in effectiviteit van T-VEC in vergelijking met GM-CSF op DRR, ORR en OS. Het verschil in het secundaire eindpunt OS tussen de T-VEC-arm en de GM-CSF-arm was meer uitgesproken bij patiënten met ziektestadium IIIb-IVM1a (HR: 0,57; 95%-BI: 0,40-0,80; $P < 0,001$) dan bij patiënten met ziektestadium IVM1b-c (HR: 1,07; 95%-BI: 0,75-1,52; $P = 0,71$) en bij patiënten die een eerstelijns behandeling kregen (HR: 0,50; 95%-BI: 0,35-0,73; $P < 0,001$) dan bij patiënten die een tweedelijns of hogere lijns behandeling kregen (HR: 1,13; 95%-BI: 0,82-1,57; $P = 0,46$). De mediane OS voor patiënten met ziektestadium IIIb-IVM1a was 41,1 maanden in de T-VEC-arm versus 21,5 maanden in de GM-CSF-arm. In de subgroepanalyses voor DRR en ORR werden vergelijkbare patronen gezien.

In de behandelarm met T-VEC werd meer graad 3-4 toxiciteit geregistreerd dan in de GM-CSF-arm (36 versus 21 procent). De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (graad 1-4) in de T-VEC-arm waren rillingen (49 procent), koorts (43 procent), pijn op de injectieplaats (28 procent), misselijkheid (36 procent), griepverschijnselen (30 procent) en vermoeidheid (50 procent). In de T-VEC-arm zijn 10 patiënten tijdens de behandeling overleden; geen van deze overlijdens werd gerelateerd aan de behandeling.

Discussie

Het primaire eindpunt van de OPTiM-studie is DRR, gedefinieerd als het aandeel CR plus PR dat ten minste 6 maanden aanhoudt en optreedt in de eerste 12 maanden →

behandeling. Patiënten in de T-VEC-arm hebben een statistisch significant hogere DRR dan patiënten in de G-CSF-arm (16,3 versus 2,1 procent; $P < 0,001$). Echter: DRR is een niet-gevalideerd en voor fase III-studies ongebruikelijk eindpunt. DRR kan niet worden beoordeeld met de PASKWIL-criteria.

OS is een secundair eindpunt in de OPTiM-studie. De mediane OS was 4,4 maanden langer in de T-VEC-arm dan in de GM-CSF-arm (23,3 versus 18,9 maanden). Dit verschil was statistisch niet significant (HR: 0,79; 95%-BI: 0,62-1,00; $P = 0,51$).

T-VEC is in Europa alleen geregistreerd voor gebruik bij patiënten met een irresectabel, niet-visceraal gemetastaseerd melanoom van de huid. Deze beperking (niet-visceraal gemetastaseerd) in de registratie is gesteld op basis van een exploratieve subgroepanalyse in de OPTiM-studie. In deze subgroep van 249 patiënten met ziektestadium IIIB-IVM1a hadden patiënten in de T-VEC-arm een significant langere overleving dan patiënten in de GM-CSF-arm (mediaan 41,1 versus 21,5 maanden) (HR: 0,57; 95%-BI: 0,40-0,80; $P < 0,001$). De uitkomsten van een post-hocanalyse zijn onvoldoende hard om te kunnen worden meegenomen in deze beoordeling en dienen formeel te worden bevestigd in een vervolgstudie.

Ten tijde van het opzetten van de OPTiM-studie waren de behandelmogelijkheden van het niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom beperkt. Inmiddels zijn er, zoals vermeld in de introductie, meerdere effectieve behandelopties. De plaats en waarde van T-VEC ten opzichte van deze behandelopties is niet onderzocht en dus niet te bepalen.

5. Kosten

Talimogeen laherparepvec kost 2.501,60 euro per ml (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 1 mei 2017). Per cyclus wordt tot 4 ml toegediend (10.006,40 euro). De mediane behandelduur is 23 weken (11 cycli). De totale medicijnkosten komen daarmee op 110.070,40 euro.

Conclusie

Op grond van de in deze publicatie besproken resultaten van de OPTiM-studie is het niet mogelijk om de klinische meerwaarde van T-VEC bij het lokaal irresectabel of gemetastaseerd melanoom te beoordelen.

Het primaire eindpunt van de studie – DRR – is ongebruikelijk, niet-gevalideerd en kan niet worden beoordeeld met de PASKWIL-criteria. OS, een secundair eindpunt van de studie, bereikt geen statistische significantie.

Een subgroepanalyse met alleen patiënten met ziektestadium IIIB-IVM1a toont wel een statistisch significant langere OS voor patiënten met T-VEC dan patiënten met GM-CSF: mediaan 41,1 versus 21,5 maanden (HR: 0,57; 95%-BI: 0,40-0,80; $P < 0,001$). Deze analyse is echter exploratief en dient formeel te worden bevestigd. ←

Referenties

- Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2780-8.
- Van den Eertwegh AJ, Aarts M, van den Berkmortel FWPJ, et al; Werkgroep Melanoom van de WIN-O. Behandeling van het gemetastaseerd melanoom anno 2016. *Med Oncol* 2016;19(1):32-4.