

## RESULTATEN TIL-STUDIE BEOORDEELD

# Tumorinfiltrerende lymfocyten bij het irresectabel melanoom

## Inleiding

In het afgelopen decennium 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.<sup>1,2</sup> In 2015 en 2016 werden de PD-1-remmers nivolumab en pembrolizumab geïntroduceerd.<sup>3,4</sup>

Combinatiebehandelingen met verschillende BRAF- en MEK-remmers en met ipilimumab en nivolumab zijn sinds 2016 mogelijk. Sinds 2017 is talimogeen laherparepvec (TVEC) ook geregistreerd voor de behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd melanoom.<sup>5</sup> Recent is de toevoeging van relatlimab aan eerstelijnsbehandeling met nivolumab ook door cieBOM beoordeeld.<sup>6</sup>

Ongeveer de helft van deze patiënten heeft echter geen duurzame respons. Fase I/II-onderzoeken van adoptieve celtherapie met tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL) hebben veelbelovende responsen laten zien, maar gegevens uit fase III-studies ontbraken nog.

In de hier te bespreken fase III-studie, uitgevoerd in twee centra, wordt TIL-behandeling vergeleken met ipilimumab bij patiënten met een irresectabel stadium IIIC of IV melanoom na maximaal één lijn behandeling voor dit stadium van de ziekte.<sup>7</sup>

Er is bij EMA beoordeling van de TIL-therapie bij melanoom aangevraagd. Er is door het Zorginstituut een tijdelijke regeling getroffen waardoor momenteel deze behandeling in het Antoni van Leeuwenhoek-ziekenhuis te Amsterdam gegeven kan worden.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

TIL-therapie en interleukine-2 werd onderzocht bij patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd melanoom met één of meer resectabele metastasen van voldoende grootte (gezamenlijke diameter van ten minste 2-3 cm) in de eerste lijn of na progressie op behandeling met een anti-PD-1-antilichaam.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de huidige studie wordt behandeling met TIL-therapie vergeleken met ipilimumab bij patiënten die progressief zijn na anti-PD-1-checkpointremming, of in de eerste lijn bij patiënten die nog geen eerdere behandeling voor gemetastaseerde ziekte hebben ondergaan.

In Nederland wordt aan patiënten met een recidief melanoom, na eerste lijn of adjuvante behandeling met checkpointremming, ipilimumab al dan niet in combinatie met nivolumab of, bij een BRAF-mutatie, BRAF-/MEK-remmers gegeven. De controlebehandeling in deze studie was op het moment van de studie in Nederland een standaardbehandeling.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

Deze studie is een gerandomiseerde fase III-multicenterstudie voor patiënten met een stadium IIIC-IV irresectabel of gemetastaseerd melanoom. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 tot 75 jaar oud te zijn, *RECIST 1.1*-meetbare ziekte te hebben (ook na het verwijderen van de tumorlaesie(s) voor de behandeling), en een ECOG-performancestatus van 0 of 1 te hebben. Zij moesten adequate bloedwaarden en orgaanfunctie hebben en negatieve serologie voor HIV, hepatitis-B en -C en syfilis. Het LDH mocht niet meer dan twee maal hoger zijn dan de bovengrens. Patiënten moesten bereid zijn om effectieve anticonceptie toe te passen tot 4 maanden na de laatste behandeling. Patiënten met een levensverwachting van minder dan 3 maanden werden geëxcludeerd. Patiënten mochten geen oculair-, slijmvlies- of ander non-cutaan melanoom hebben. Behandeling met maximaal één lijn eerdere systemische behandeling voor irresectabel of gemetastaseerde ziekte mocht gegeven zijn, met uitzondering van ipilimumab. (Neo)adjuvante behandeling was toegestaan indien deze ten minste 6 weken eerder was afgerond. Meer dan twee hersenmetastasen of symptomatische hersenmetastasen waren niet toegestaan. →

|   |   |   |                     |
|---|---|---|---------------------|
| <b>Palliatief (overleving controlegroep &gt; 12 maanden), effectiviteit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primair eindpunt</li> <li>• mediane follow-upduur</li> <li>• winst overleving (&gt; 16 weken en HR &lt; 0,70)</li> <li>• winst progressievrije overleving (&gt; 16 weken en HR &lt; 0,70)</li> </ul> | progressievrije overleving<br>33 maanden<br><br>7,2 versus 3,1 maand<br>HR: 0,50 [95%-BI: 0,35-0,72]; p < 0,001 |   | +                   |
| <b>ESMO-MCBS-gradering</b>  |   |   | ?                   |
| <b>Bijwerkingen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lethaal &lt; 5%</li> <li>• acuut, ernstig &lt; 25%</li> <li>• chronisch beperkend</li> <li>• dosisreductie</li> <li>• staken behandeling vanwege bijwerkingen</li> </ul>   | <i>TIL-groep</i><br>1%<br>100%<br><br>n.v.t.<br>100%  | <i>controlegroep</i><br>0<br>57%<br><br>n.v.t.<br>32% | +<br>-<br><br><br>- |
| <b>Kwaliteit van leven</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QoL-analyse</li> </ul>  | ja, deels beter in de TIL-groep   |   |                     |
| <b>Impact van behandeling</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• behandellast</li> </ul>  | acceptabele behandellast  |   | ?                   |
| <b>Bewijskracht</b>   | 1 fase III-studie   |   |                     |
| <b>Medicijnkosten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kosten per 28 dagen</li> <li>• mediane behandelduur</li> <li>• totale behandelkosten</li> </ul>  | onbekend<br><br>onbekend  |   |                     |

Resultaten van de TIL-studie afgezet tegen de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij mediane overleving in de controlegroep > 12 maanden.

Vanwege de hoge dosis interleukine-2 werden patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire revascularisatie, een linkerventrikel-ejectiefunctie kleiner dan 45 procent, 2-3<sup>e</sup> graad bundeltakblok of een gecompromitteerde longfunctie met een FEV<sub>1</sub> van minder dan 60 procent, of meer dan 20 *pack years* roken in de laatste 2 jaar geëxcludeerd. Ook mochten patiënten behalve vitiligo geen significante auto-immuunziekte hebben. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met infusie van ten minste  $5 \times 10^{10}$  TILs, voorafgegaan door niet-myeloablatieve lymfocyten-depletende chemotherapie (cyclofosfamide en fludarabine) en gevolgd door interleukine-2 in hoge doses versus ipilimumab 3 mg/kg IV iedere 3 weken, tot een maximum van 4 cycli.

De behandeling werd gestratificeerd naar BRAF V600-mutatie-status, lijn van behandeling en behandelcentrum. Patiënten in de TIL-groep ondergingen metastasectomie en werden na het genereren van voldoende TILs volgens standaardprocedures (4-6 weken) opgenomen voor de niet-myeloablatieve lymfocyten-depletende chemotherapie (cyclofosfamide 60 mg/kg IV per dag gedurende 2 dagen en fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup> IV).

Dit werd gevolgd door infusie van de TILs en interleukine-2 in hoge doses (600.000 IU per kilogram IV), iedere 8 uur tot maximaal 15 doses. Toedieningen van ipilimumab konden worden uitgesteld of gestaakt volgens protocol. Dosisreducties waren niet toegestaan.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) volgens *RECIST 1.1*. Secundaire eindpunten waren PFS beoordeeld volgens immuun-gerelateerde responscriteria; objectieve respons beoordeeld volgens *RECIST 1.1* en immuun-gerelateerde responscriteria, complete respons, overleving, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van het leven en veiligheid. Een CT-scan werd bij baseline gemaakt, na 6, 12, 18 en 24 weken en vervolgens iedere 3 maanden. Een respons werd bevestigd door middel van een CT-scan 6 weken later. Kwaliteit van leven werd gemeten bij baseline, een week na het beëindigen van de ipilimumab of TIL-therapie (week 9) en vervolgens in week 12, 18, 24, 48 en 60. De kwaliteit van leven werd gemeten met de vragenlijsten *EuroQol-5D*, *EORTC-QLQ C15PAL* en *Impact of Events* (IES).

Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTC-AE 4.0*. Data over vervolgbehandelingen zijn verzameld in deze studie.

Volgens het ontwerp van de studie waren er 160 patiënten nodig om met 90 procent power en een tweezijdige alfa van 5 procent een toename van de PFS na 6 maanden van 20 procent in de controlegroep naar 45 procent in de TIL-groep met een odds ratio van 3,27 vast te kunnen stellen. Met een verwachte uitval van 5 tot 10 procent van de patiënten gerandomiseerd voor de TIL-groep (geen groei van de TILs of progressie voordat de behandeling kon plaatsvinden), waren 168 tot 176 patiënten nodig. Na een amendement werd in plaats van de 6-maands PFS de gehele PFS het primaire eindpunt van de studie.

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

Tussen september 2014 en maart 2022 werden 168 patiënten geïncludeerd door twee centra in 2 landen: 84 patiënten in de TIL-groep en 84 patiënten in de controlegroep. De mediane follow-up bedroeg 33 maanden. De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was 59 jaar, iets meer dan de helft was man, ruim 80 procent had een WHO PS van 0, ongeveer 43 procent had een BRAF-gemuteerd melanoom, 80 procent had een niet-verhoogd LDH en slechts 11 procent had geen eerdere behandeling gehad. De TIL-behandeling vond merendeels plaats in één centrum (79 procent in het Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam). Anti-PD-1-therapie had ruim 20 procent als adjuvante behandeling en 60 procent als eerstelijnsbehandeling bij irresectabele of gemetastaseerde ziekte gekregen.

Het primaire eindpunt PFS in de *intention to treat*-populatie was statistisch significant beter in de TIL-groep dan in de controlegroep (HR: 0,50 [95%-BI: 0,35-0,72];  $p < 0,001$ ). De mediane PFS bedroeg 7,2 maanden (95%-BI: 4,2-13,1) in de TIL-groep en 3,1 maanden (95%-BI: 3,0-4,3) in de controlegroep. Het percentage patiënten dat progressievrij was na 6 maanden was 52,7 procent in de TIL-groep en 21,4 procent in de controlegroep. De mediane OS was in de TIL-groep 25,8 maanden (95%-BI: 18,2 tot NE) en 18,9 maanden (95%-BI: 13,8-32,6) in de controlegroep met een HR van 0,83 (95%-BI: 0,54-1,27).

De objectieve responskans (ORR) was in de TIL-groep 49 procent (95%-BI: 38-60; met 20 procent complete respons) en 21 procent (95%-BI: 13-32; met 7 procent complete respons). Bijwerkingen die door de onderzoekers werden beoordeeld als

gerelateerd aan de behandeling, kwamen voor bij alle patiënten in de TIL-groep en bij 96 procent van de patiënten in de controlegroep. De meest voorkomende bijwerkingen van elke graad in de TIL-groep waren neutropenie (100 procent), trombopenie (91 procent) en anemie (91 procent). Alle patiënten in de TIL-groep hadden graad 3 of 4 neutropenie als gevolg van de voorbereidende lymfocytendepletende chemotherapie, met een mediane duur van de neutropenie van 7 dagen (2-58 dagen). Capillair-leksyndroom (van welke graad dan ook) geassocieerd met de behandeling met interleukine-2 trad op bij 30 procent van de patiënten in de TIL-groep. De patiënten in de TIL-groep waren mediaan 17 dagen opgenomen in het ziekenhuis (12-38 dagen). Stabilisatie op een intensive care was nodig bij acht patiënten (10 procent) gedurende 4 dagen (1-24 dagen). De IL-2 kon in geen van de patiënten volledig gegeven worden. De maximaal gegeven dosis was tweederde van de geplande dosering. Mediaan kregen patiënten 4 doses (0-10). Bij 9 patiënten (11 procent) in de TIL-groep traden auto-immuun-toxische effecten op die leidden tot hypopigmentatie van de huid; uveïtis trad op bij 6 patiënten (8 procent) en gehoorverlies trad op bij 3 patiënten (4 procent). Eén patiënt in de TIL-groep stierf op dag 22 na de behandeling aan een arteriële tromboembolie; dit overlijden werd door de onderzoekers niet beschouwd als gerelateerd aan de behandeling. Bijwerkingen van graad 3 en hoger bij ipilimumab kwamen voor bij 57 procent van de patiënten en waren onder andere colitis (20 procent), diarree (15 procent) en een verhoogd ALAT (10 procent). Van de 84 patiënten in de TIL-groep ontvingen 80 patiënten TIL-therapie. Van de 4 patiënten die geen TIL-therapie kregen was de reden hiervoor: besluit van de patiënt, late respons op voorgaande therapie, onvoldoende TIL-expansie en snelle progressie tijdens de voorbereidende procedure. In de controlegroep ontvingen 82 patiënten ten minste één cyclus ipilimumab. Twee patiënten kregen geen ipilimumab wegens het terugtrekken van consent en een snelle klinische progressie waarvoor behandeling met BRAF-/MEK-remmers nodig was. Het mediaan aantal kuren ipilimumab was 3. Ipilimumab werd door 42 patiënten (51 procent) voortijdig gestopt, in 26 patiënten (32 procent van de controlegroep) vanwege bijwerkingen. In de TIL-groep ontvingen de patiënten 0-5 lijnen vervolgbehandelingen (26 patiënten BRAF-/MEK-remming en 20 patiënten ipilimumab). In de controlegroep

ontvingen de patiënten 0-7 lijnen vervolgbehandelingen (32 patiënten BRAF-/MEK-remming en 2 patiënten ipilimumab rechallenge).

Ondanks de zeer hogere frequentie van graad 3-4 bijwerkingen hadden patiënten in de TIL-groep hogere gemiddelde scores op de algemene gezondheidsgerelateerde domeinen kwaliteit van leven, fysiek functioneren en emotioneel functioneren na behandeling dan de patiënten in de controlegroep. Patiënten in de TIL-groep rapporteerden een lagere symptoomlast wat betreft vermoeidheid, pijn en slaperigheid dan de patiënten in de controlegroep, waarbij deze verschillen nog steeds aanwezig waren in week 60. Patiënten in de TIL-groep rapporteerden echter een hogere symptoomlast wat betreft misselijkheid en braken dan in de controlegroep, met een gemiddeld verschil in symptoomscores van 1,6 in week 24.

## Discussie

Deze gecontroleerde, prospectieve, fase III-studie toont activiteit bij geselecteerde patiënten met een irresectabel stadium IIIC en IV melanoom van behandeling met re-infusie van TILs na preconditionering met lymfocytendepletende chemotherapie in combinatie met hoge doses intraveneus IL-2. Dit resulteert in een betere PFS dan behandeling met ipilimumab.

De inclusie van patiënten voor deze studie duurde 8 jaar. De behandeling is complex en intensief waarbij hoge eisen worden gesteld aan de conditie van de patiënten en de kwaliteit van klinische zorg (GMP-laboratoria, ICU, BMT-faciliteiten). De toxiciteit is hoog en bijwerkingen van graad 3 en hoger traden op bij alle patiënten in de TIL-groep. Mediaan waren patiënten gedurende 17 dagen in het ziekenhuis opgenomen. Er zijn transfusies van bloedproducten, antivirale profylaxe, selectieve darmdecontaminatie, en in een deel (10 procent) van de patiënten is intensive care zorg met bewaking en ondersteuning van de hemodynamiek met behulp van inotropica nodig. Door de voorspelbaarheid van de bijwerkingen kan hierop geanticipeerd worden met standaard maatregelen. Het was mogelijk om in 80 van 81 patiënten TILs in voldoende hoeveelheden te genereren met gestandaardiseerde procedures in GMP-faciliteiten. De hoge dosis IL-2 kon bij geen van de patiënten volledig gegeven worden en het maximaal getolereerde aantal doses was tweederde van het geplande aantal. Al met al betreft het een zeer toxische behandeling in de tweede lijn bij →

gemetastaseerde ziekte met een grote impact op het leven van de patiënt en een groot beslag op de beschikbaarheid van personeel en middelen in de gezondheidszorg, onder andere door de lange opnameduur. Voor deze behandeling is een beperkte winst in PFS aangetoond. Momenteel is deze behandeling in Nederland reeds op beperkte schaal door het Zorginstituut beschikbaar gesteld, al voor EMA goedkeuring. Het Zorginstituut heeft de volgende indicaties voor TIL-therapie bij melanoom toegestaan: patiënten met een cutaan melanoom die in de adjuvante setting progressie vertonen (tijdens of binnen 3-6 maanden na stoppen) onder anti-PD-1, patiënten met een cutaan melanoom die in de gemetastaseerde setting als eerstelijnsbehandeling anti-PD-1 hebben gehad of als eerstelijnsbehandeling de combinatie van ipilimumab/nivolumab hebben gehad en hieronder/hierna progressieve ziekte hebben en patiënten die neoadjuvant (NADINA) ipilimumab/nivolumab hebben gehad, hier geen *major pathologic respons* op hadden, na de operatie nog 10 maanden nivolumab kregen en daaronder progressief zijn. Opvallend is dat de indicatie breder is toegestaan door het Zorginstituut dan deze in de beschreven studie was. EMA is gevraagd om deze behandeling en indicatie te beoordelen, maar deze beoordeling moet nog plaatsvinden. Omdat de behandeling al in Nederland gegeven kan worden, heeft cieBOM gemeend een advies te kunnen geven.

Sinds de start van deze studie zijn er meer tweedelijns behandel-mogelijkheden beschikbaar gekomen voor het irresectabel of gemetastaseerd melanoom. Ipilimumab is nog steeds een mogelijke tweedelijns optie. TIL-therapie is een optie voor zeer fitte patiënten met een recidief of progressief melanoom, waarbij het overgrote deel van de patiënten in deze studie reeds behandeling heeft gehad met anti-PD-1-checkpointremming. Het is aan de behandelaar om de geschiktheid op basis van tumor- en patiëntkarakteristieken te bepalen. Door de hoge eisen aan de behandelcapaciteit is de behandelcapaciteit vooralsnog beperkt.

## 5. Kosten

De kosten van TIL-behandeling zijn niet te kwantificeren maar zijn hoog, zowel door medicatie, personeel en andere middelen. Er is een tijdelijke regeling met het Zorginstituut voor ver-goeding uit het basispakket.

## Conclusie

In de hier besproken studie wordt bij patiënten met een irresectabel stadium IIIC of IV-melanoom, voornamelijk na behandeling met PD-1-remming, na een mediane follow-up van 33 maanden een statistisch significant langere PFS gezien na palliatieve behandeling met TIL-therapie en interleukine-2 dan na ipilimumab (mediaan 7,2 maanden versus 3,1 maanden (HR: 0,50 [95%-BI: 0,35-0,72];  $p < 0,001$ ). Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling (bij mediane overleving in de controlegroep  $> 12$  maanden). Door de hoge toxiciteit en de complexiteit van de behandeling, zowel in het laboratorium als klinisch, is er hooggradige en gespecialiseerde ziekenhuiszorg noodzakelijk voor de uitvoering ervan. De behandellast voor patiënt en de gezondheidszorg is mede door de lange opname-duur zeer hoog. De EMA heeft nog geen beoordeling over deze therapie gegeven. ←

## Referenties

- 1 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Vemurafenib als eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd melanoom met een BRAFV600E-mutatie. *MedOncol* 2012;15(2):23-7.
- 2 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Dabrafenib als monotherapie voor de behandeling van het niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom met een BRAFV600-mutatie. *MedOncol* 2014;17(2):45-7.
- 3 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab als monotherapie bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom. *MedOncol* 2015;18(6):43-6.
- 4 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab als monotherapie bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom. *MedOncol* 2016;19(1):49-53.
- 5 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Talimogeen laherparepvec (TVEC) bij lokaal irresectabel en gemetastaseerd melanoom. *MedOncol* 2017;20(2):43-6.
- 6 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Relatlimab en nivolumab als eerstelijnsbehandeling bij het irresectabel of gemetastaseerd melanoom. *MedOncol* 2023;26(2):34-7.
- 7 Rohaan MW, Borch TH, van den Berg JH, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022 (23):2113-25.