

RESULTATEN IMCGP100-202-STUDIE BEOORDEELD

Tebentafusp als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd oogmelanoom

Inleiding

Het oogmelanoom ofwel uveaal melanoom is een zeer zeldzame tumor met een incidentie van ongeveer 5 op de 1 miljoen personen per jaar. In Nederland is in 2019 bij 241 patiënten de diagnose oogmelanoom gesteld (Nederlandse Kanker Registratie).

Gemetastaseerde ziekte ontwikkelt zich in ongeveer de helft van de gevallen, waarna de prognose slecht is, met een historisch mediane overleving van ongeveer 1 jaar. De lever is de belangrijkste plaats waar metastasen zich ontwikkelen, waarbij in longen, botten en huid in tweede instantie metastasen zich kunnen ontwikkelen.

Immuuncheckpointremmers, die een grote verandering teweegbrachten bij het huidmelanoom, zijn grotendeels ineffectief bij het gemetastaseerd oogmelanoom. Het gemetastaseerd oogmelanoom is een ander soort ziekte, zowel wat betreft de genetische en biologische kenmerken als wat betreft het klinische beloop.

Tebentafusp is een bispecifiek fusie-eiwit, bestaande uit een T-cel-receptor (TCR; targetingsdomein) gefuseerd aan een antilichaam-fragment dat zich richt op CD3 (differentiatiecluster 3; effector-domein). Het TCR-uiteinde bindt met hoge affiniteit aan een gp100-peptide gepresenteerd door menselijk leukocytenantigeen – A*02:01 (HLA-A*02:01) op het celoppervlak van oogmelanoomcellen, en het effectordomein bindt zich aan de CD3-receptor op de polyklonale T-cel. Een immuunsynaps wordt gevormd, wat zorgt voor omleiding en activering van polyklonale T-cellen, ongeacht hun natieve TCR-specificiteit. De door tebentafusp geactiveerde polyklonale T-cellen geven inflammatoire cytokines en cytolytische eiwitten vrij, die resulteren in directe lyse van oogmelanoomcellen. Ongeveer 50 procent van de Kaukasische bevolking heeft het HLA-type A*02:01. In de hier te bespreken IMCGp100-202-studie wordt behandeling met tebentafusp vergeleken met de keuze van de onderzoeker voor monotherapie met pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine bij HLA-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een gemetastaseerd oogmelanoom.¹ Een geüpdatete analyse met 3-jaars overlevingsgegevens is verricht en recent gepubliceerd.²

EMA heeft tebentafusp geregistreerd voor HLA-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd oogmelanoom.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Eerstelijnsbehandeling met tebentafusp werd onderzocht bij HLA-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een gemetastaseerd oogmelanoom.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de IMCGp100-202-studie wordt palliatieve behandeling met tebentafusp vergeleken met de keuze van de onderzoeker voor monotherapie met pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine. In Nederland worden patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd oogmelanoom bij voorkeur in studieverband behandeld. Buiten studieverband worden patiënten soms behandeld zoals het huidmelanoom, maar de bekende behandelingen met chemotherapie (dacarbazine) of immunotherapie, zoals PD-(L)1-remmers of CTLA-4-remmers werken maar zeer beperkt. Bij gebrek aan reguliere behandelopties kan de controlegroep in de studie worden beschouwd als gelijkwaardig aan de referentiebehandeling in Nederland.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De IMCGp100-202-studie is een gerandomiseerde fase III-multi-centerstudie voor patiënten met een gemetastaseerd oogmelanoom. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn, HLA-A*02:01-positief te zijn en een ECOG-performancestatus van 0 of 1 te hebben. Patiënten met symptomatische metastasen in het centraal zenuwstelsel of een actieve auto-immuunziekte werden geëxcludeerd.

Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met tebentafusp (tebentafuspgroep) of de keuze van de onderzoeker voor monotherapie met pembrolizumab, ipilimumab of dacarbazine (controlegroep). Tebentafusp werd intraveneus toegediend in wekelijkse doses van 68 µg na twee step-up doses (20 µg op dag 1 en 30 µg op dag 8). Pembrolizumab werd gegeven in een dosis van 2 mg per kilogram lichaamsgewicht (met een maximum van 200 mg per dosis) op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen. Ipilimumab werd toegediend in een dosis van 3 mg per kilogram op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen gedurende maximaal vier kuren. Dacarbazine werd gegeven in een dosis van

Palliatief (overleving controlegroep > 12 maanden), effectiviteit • primair eindpunt • mediane follow-upduur • winst overleving (> 16 weken en HR < 0,70) • winst progressievrije overleving (> 16 weken en HR < 0,70)	totale overleving 14,1 maanden 25 weken en HR: 0,51 (95%-BI: 0,37-0,71); p < 0,001		+
ESMO-MCBS-gradering			4
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>ebentafuspgroep</i> 0% 47% ? ? 2%	<i>controlegroep</i> 0% 18% ? ? 5%	+ -
Kwaliteit van leven • kwaliteit-van-levenanalyse	wel onderzocht, nog niet gerapporteerd		
Impact van behandeling • behandellast	acceptabele behandellast		
Bewijskracht	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per 28 dagen • mediane behandelduur • totale behandelkosten	in sluis niet gerapporteerd in sluis		

Resultaten van de IMCgp100-202-studie afgezet tegen de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij mediane overleving in de controlegroep > 12 maanden.

1000 mg per vierkante meter lichaamsoppervlak op dag 1 van elke 21-daagse cyclus. De randomisatie werd gestratificeerd naar lactaatdehydrogenase (LDH)-status (LDH-niveau wel of niet hoger dan de bovengrens van het normaal bereik).

De behandeling (met uitzondering van ipilimumab) werd voortgezet tot het optreden van ziekteprogressie, de ontwikkeling van onaanvaardbare bijwerkingen, een besluit van de onderzoeker of op verzoek van de patiënt. Doorgaan met behandeling bij *RECIST 1.1* gedefinieerde ziekteprogressie was toegestaan voor patiënten die tebentafusp, pembrolizumab of ipilimumab kregen tot ondubbelzinnige, bevestigde ziekteprogressie op basis van *irRECIST*, klinische symptomen of tekenen die wezen op klinisch significante ziekteprogressie, snelle ziekteprogressie of bedreiging

van vitale organen of kritieke anatomische plaatsen (bijvoorbeeld compressie van het ruggenmerg) waarbij een dringende medische interventie nodig was.

Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS) in de totale populatie (ITT-groep) en bij de patiënten die na 1 week huiduitslag hadden ontwikkeld. Secundaire eindpunten waren ziektecontrole (gedefinieerd als complete respons, partiële respons of stabiele ziekte gedurende ≥ 12 weken), objectieve respons (gedefinieerd als complete respons of partiële respons), progressievrije overleving (PFS) en veiligheid.

Een CT-scan voor evaluatie werd elke 12 weken gemaakt. In de studie werd ook kwaliteit van leven gemeten met de vragenlijsten *EQ-5D-5L* en *EORTC QLQ-C30*. Bijwerkingen van de behande- →

ling werden geëvalueerd volgens *CTC-AE 4.03*. Data over vervolgbehandelingen zijn verzameld in deze studie en beschreven in de publicaties. Bloedafnames voor de analyse van ctDNA, een exploratoir eindpunt, werden gedaan voor start en in week 9. In het ontwerp van de studie waren er 369 patiënten en 250 overlijdens nodig om met 89 procent power en een tweezijdige alfa van 4,5 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,645 voor overlijden in de totale populatie (ITT-groep) te kunnen vaststellen. Voor de huiduitslagpopulatie werd rekening gehouden met een tweezijdig alfaniveau van 0,005 om met 89 procent power een overlevingsvoordeel aan te tonen. Secundaire eindpunten mochten alleen op hiërarchische wijze worden getest als het primaire eindpunt voldeed aan de criteria voor significantie. Cross-over was niet toegestaan in de studie. Bij de vooraf gespecificeerde eerste interim-analyse bij 150 overlijdens werd een overlevingsvoordeel voor tebentafusp gezien in vergelijking met de controlegroep in de ITT-groep, waarbij de vooraf gespecificeerde grenzen voor overleving overschreden werden. Hiermee werd de studie beëindigd, werd dit de primaire analyse voor deze studie en mochten patiënten in de controlegroep over op tebentafusp. De geplande 2^e interim-analyse bij 200 overlijdens en de geplande finale analyse bij 250 overlijdens kwamen hiermee te vervallen.

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

Tussen maart 2017 en juni 2020 werden 378 patiënten geïncludeerd door 56 centra in 14 landen: 252 patiënten in de tebentafuspgroep en 126 patiënten in de controlegroep. Van de patiënten die aan de controlegroep werden toegewezen, kregen 103 (82 procent) pembrolizumab, 16 (13 procent) ipilimumab en 7 (6 procent) dacarbazine. Zeven patiënten (3 procent) die werden toegewezen aan de tebentafuspgroep en 15 patiënten (12 procent) die waren toegewezen aan de controlegroep ontvingen geen behandeling. De mediane follow-up bij de eerste analyse was 14,1 maanden. In de geüpdatete analyse was de mediane follow-up 43,3 maanden met een minimale follow-up duur van 3 jaar. De uitgangskarakteristieken in de beide behandelarmen waren vergelijkbaar: 36 procent had een LDH-niveau boven de bovengrens van normaal, 45 procent had een diameter van de grootste metastase groter dan 3 cm en bij 50 procent van de patiënten was sprake van extrahepatische ziekte.

Meer dan de helft van de patiënten die een behandeling kreeg in de tebentafuspgroep (139 van 245; 57 procent) werd doorbehandeld na de initiële radiologische progressie, vergeleken met een kwart van de patiënten in de controlegroep (28 van de 111; 25 procent).

Cross-over was in de originele studieopzet niet toegestaan. Na het gevonden overlevingsvoordeel werd bij de eerste interim-analyse het protocol echter aangepast zodat patiënten in de controlegroep behandeling met tebentafusp konden krijgen. Dit gebeurde bij 16 patiënten (13 procent). De gemiddelde tijd tussen het beëindigen van de controlebehandeling en het starten van een cross-overbehandeling was meer dan een jaar. De duur van de cross-overbehandeling was mediaan 4,3 maanden.

Een vergelijkbaar percentage patiënten in de tebentafuspgroep en de controlegroep (59 procent en 58 procent respectievelijk) ontving ten minste één volgende lijn systemische therapie na einde van de studiebehandeling. Immunotherapie, met name met immuuncheckpointremmers, was de meest gegeven systemische therapie na beëindiging van tebentafusp (52 procent) of controletherapie (46 procent).

Het primaire eindpunt OS in de ITT-groep was statistisch significant langer in de tebentafuspgroep dan in de controlegroep (HR: 0,51 [95%-BI: 0,37-0,71]; $p < 0,001$) bij de eerste data-analyse. Dit werd bevestigd bij de geüpdatete analyse (HR: 0,68 [95%-BI: 0,54-0,87]; significantie kon niet meer worden getoetst). De mediane OS bij de eerste data-analyse bedroeg 21,7 maanden (95%-BI: 18,6-28,6) in de tebentafuspgroep en 16,0 maanden (95%-BI: 9,7-18,4) in de controlegroep. De geüpdatete 1-, 2- en 3-jaars overleving waren respectievelijk 72, 45 en 27 procent in de tebentafuspgroep en 60, 30 en 18 procent in de controlegroep. Het percentage patiënten met een objectieve respons was in de tebentafuspgroep numeriek hoger dan in de controlegroep (9 procent versus 5 procent), hoewel de betrouwbaarheidsintervallen overlappend waren. De mediane duur van de respons was 9,9 maanden in de tebentafuspgroep en 9,7 maanden in de controlegroep. De mediane PFS was 3,3 maanden (95%-BI: 3,0-5,0) in de tebentafuspgroep en 2,9 maanden (95%-BI: 2,8-3,0) in de controlegroep (HR: 0,73; [95%-BI: 0,58-0,94]; $p = 0,01$). Het ontwikkelen van huiduitslag na 1 week behandelen bleek geen onafhankelijke voorspeller voor overlevingsvoordeel door tebentafusp te zijn.

De ctDNA-waarden bij baseline, die gerapporteerd werden in de geüpdatete analyse, waren prognostisch. Patiënten zonder detecteerbaar ctDNA bij aanvang hadden een langere overleving dan die met detecteerbaar ctDNA. Hetzelfde gold voor patiënten bij wie in week 9 het ctDNA geklaard was: deze hadden een langere algehele overleving dan degenen zonder ctDNA-klaring (mediane overleving: 29,6 versus 10,2 maanden (HR: 0,32 [95%-BI: 0,21-0,50])). Overleving in de 99 patiënten met een vermindering van ten minste 50 procent van het ctDNA-niveau was

langer dan die van de 24 patiënten die een afname hadden van minder dan 50 procent, geen verandering of een toename van het ctDNA-niveau (HR: 0,41 [95%-BI: 0,25-0,67]).

Bij 2 procent van de patiënten in de tebentafusgroep en 5 procent van de patiënten in de controlegroep werd de behandeling voortijdig gestopt vanwege bijwerkingen die gerelateerd waren aan de behandeling.

De meest voorkomende behandelingsgerelateerde bijwerking van elke graad in de tebentafusgroep bestond uit huiduitslag (83 procent), koorts (76 procent), pruritus (70 procent) en hypotensie (38 procent). In totaal hadden 116 patiënten (47 procent) van de 245 patiënten behandeld met tebentafusp ten minste 1 bijwerking van graad 3 of 4. In de controlegroep was dit 20 van de 111 patiënten (18 procent). De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 in de tebentafusgroep waren huiduitslag (19 procent) en een verhoging van het ASAT (6 procent). De meeste patiënten ontwikkelden een cytokine-release-syndroom (CRS; 88 procent), meestal graad 1 (12 procent) of 2 (76 procent). Sommige patiënten (1 procent) hadden een CRS graad 3 en niemand had een CRS graad 4 of 5. In geen van beide groepen zijn patiënten overleden aan bijwerkingen van de behandeling. Analyses van kwaliteit van leven zijn nog niet gerapporteerd.

Discussie

In de IMCgp100-202-studie werd een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt OS van palliatieve behandeling met tebentafusp ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelaar bij HLA-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een gemetastaseerd oogmelanoom (HR: 0,51 [95%-BI: 0,37-0,71]). De resultaten van dit eindpunt voldoen aan de PASKWIL2023-criteria voor een positief advies voor studies waarbij de mediane overlevingsduur in de controlegroep langer is dan 12 maanden. Er waren maar weinig patiënten met een objectieve respons en noch het percentage noch de duur van de respons was duidelijk beter in de tebentafusgroep dan in de controlegroep.

De controlebehandelingen in de IMCgp100-202-studie komen overeen met de huidige richtlijn en praktijk in Nederland.

De studiepopulatie komt goed overeen met de samenstelling van de Nederlandse populatie. De effectiviteit van tebentafusp was vrij consistent over de vooraf gedefinieerde subgroepen. Bijwerkingen in de tebentafusgroep waren in aard en ernst verschillend van de controlegroep, met vooral huiduitslag en cytokine-release-syndroom als bijwerkingen, waarbij deze ook vaker ernstig (graad 3 of 4) waren. Dit betrof met name huid-

uitslag die heel vervelend, maar niet levensbedreigend was en zelden tot staken van de behandeling leidde.

Naar verwachting zijn er ongeveer 45 patiënten per jaar in Nederland die in aanmerking komen voor deze behandeling op basis van de volgende kenmerken: gemetastaseerd oogmelanoom, HLA-type A*02:01 en voldoende fit om behandeling te ontvangen. Deze behandeling wordt in gespecialiseerde centra gegeven, gezien de zeldzaamheid van de ziekte en de 88 procent kans op het ontwikkelen van een CRS. Vanwege deze hoge kans op CRS worden de eerste drie infusies met tebentafusp gegeven in een ziekenhuisomgeving met onmiddellijke toegang tot geneesmiddelen en reanimatieapparatuur en worden patiënten gedurende ten minste 16 uur op klachten en verschijnselen van CRS geobserveerd.

5. Kosten

Tebentafusp is in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst.

Conclusie

In de IMCgp100-202-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond van 5,7 maanden voor het primaire eindpunt OS van palliatieve behandeling met tebentafusp ten opzichte van behandeling naar keuze van de behandelaar bij HLA-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een gemetastaseerd oogmelanoom (HR: 0,51 [95%-BI: 0,37-0,71]; $p < 0,001$).

De resultaten van dit eindpunt voldoen aan de PASKWIL2023-criteria voor een positief advies voor studies waarbij de mediane overlevingsduur in de controlegroep langer is dan 12 maanden. Tebentafusp is in de sluis geplaatst. EMA heeft de behandeling geautoriseerd voor HLA-A*02:01-positieve volwassen patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd oogmelanoom. ←

Referenties

- ¹ Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med* 2021;385(13):1196-206.
- ² Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med* 2023;389(24):2256-66.