



Tebentafusp vid metastaserat uvealt melanom

Tidig bedömningsrapport 2021-12-22

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Tebentafusp (IMCgp100)
Nyhetsbeskrivning	Första substans i helt ny läkemedelsgrupp för behandling av HLA-A*02:01 positiva patienter med uvealt melanom (1). I dagsläget finns mycket få terapialternativ för patienter med metastaserat uvealt melanom (2).
Klassificering	ATC-kod: L03A
Företag	Immunocore
Indikation, förväntad	Vuxna HLA-A*02:01 positiva patienter med metastaserat uvealt melanom.
Verkningsmekanism	Bi-specifikt fusionsprotein som binder till två målstrukturer, dels till peptiden gp100 (melanocytprotein) som finns på melanomcellernas yta, dels till T-celler. När läkemedlet bundit till målstrukturerna riktas T-cellerna om till att attackera melanomceller som uttrycker gp100. T-cellsreceptorerna känner igen en specifik gp100 peptid som ses på humant leukocyt antigen (HLA)-A* 02:01 vilket begränsar användningen till patienter med denna HLA-typ (3,4).
Dosering, förväntad	20µg cykel 1 dag1; 30µg cykel 1 dag 8; 68µg cykel 1 dag 15. Därefter 68µg veckovis fram till sjukdomsprogress eller intolerabla biverkningar (5).
Administreringsätt	Läkemedlet administreras av sjukvårdspersonal. Läkemedlet administreras intravenöst som infusion under 15 minuter (6). Ingen premedicinering med kortikosteroider, antihistaminer eller paracetamol anses nödvändig. (7).
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2021-07-28 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2022-02 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Öppen och slutenvård inom onkologi. Sannolikt kommer behandlingen främst erbjudas på universitetssjukhus eller större regionsjukhus där kliniker med melanomteam finns.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Kostnaden för tebentafusp är inte känd. Det finns heller inga andra i Sverige godkända läkemedel inom gruppen IMMTAC (Immune Mobilizing Monoclonal TCRs Against Cancer) att jämföra med. En jämförelse med andra biologiska läkemedel där indikationen endast omfattar ett litet patientantal följer nedan: - Qarziba (dinutuximab-beta): Behandling mot neuroblastom. Totalt ges fem kurer om 35 dagar till en kostnad av 868 800 kr.



	<ul style="list-style-type: none"> - Imlygic (talimogen laherparepvek): Onkolytisk immunoterapi. Injiceras i tumör. Inoperabelt malignt melanom utan spridning till lunga, hjärna, ben eller annat invärtes organ. Om behandlingen pågår ett år kan kostnaden för en patient variera mellan 26 400 kr till 2 112 000 kr beroende på storlek och antal lesioner hos den enskilde patienten.
Behov av specifik diagnostika	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> HLA-typning för HLA-A*02:01
Annan påverkan	<p>Behandlingen kan komma att rekommenderas i nationella riktlinjer. Patientunderlaget är litet och även om kostnaden är hög per behandlad patient så bedöms budgetpåverkan därför bli begränsad.</p> <p>HLA-testning tillkommer, vilken bedöms komma att kosta cirka 1000-2000 kr/patient.</p>
Sjukdomen	
Förekomst	I Sverige har tidigare forskning visat en incidens av uvealt melanom på 70-80 nya fall per år (8). Enligt nya data registrerades totalt 450 nya fall av uvealt melanom i cancerregistret mellan 2017-2020 (9). Antalet nyregistrerade fall per år varierade mellan 94 -133 och i medeltal registrerades 113 fall per år under denna period. Cirka 50 procent av patienterna utvecklar metastaser under de första fem åren efter diagnos (10), vilket innebär att uppskattningsvis ett 50-tal nya fall av metastaserad sjukdom upptäcks årligen i riket. Andelen patienter med HLA-A*02:01 i en svensk befolkning uppskattas till mellan 30-50 procent, utifrån tillgängliga data om HLA-typer i kaukasisk befolkning (11,12). Det innebär således att maximalt 15-25 patienter per år kan bli aktuella för behandling med tebentafusp.
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Lokal behandling (kirurgi/strålning) av primärtumören är effektiv och kontrollerar sjukdomen lokalt i 95 procent av fallen. Trots detta utvecklar ungefär hälften av patienterna metastaser under de första fem åren efter diagnos (13).</p> <p>Framförallt metastaserar sjukdomen till levern. Även lungor, skelett, hud, njurar och hjärna kan drabbas.</p> <p>Prognosen vid generaliserad sjukdom är dålig. Medianöverlevnaden efter metastasering varierar mellan 2-8 månader. Ettårs överlevnaden har rapporterats vara mellan 13-40 procent och endast runt 1 procent av patienterna lever mer än fem år efter diagnos (10,13-16).</p> <p>Det finns ingen övertygande evidens för att de behandlingsalternativ som idag står till buds, leder till förlängd överlevnad (17).</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer:</p> <p>Någon bevisat effektiv systemisk behandling för behandling av metastaserat uvealt melanom finns inte i dagsläget.</p>



Försök till behandling sker med intraarteriell kemoterapi, cytostatika (exempelvis dakarbazin eller temozolomid), metastaskirurgi (partiell leverresektion) eller en kombination av dessa(2).

För patienter med begränsad spridning till levern har man sett lovande resultat efter behandling med intraarteriell leverperfusion. Inklusion har nyligen avslutats i SCANDIUM-studien (2), där hyperterm leverperfusion studerats och jämförts med 'doctor's choice'. Resultat väntas under 2022-2023.

I det svenska vårdprogrammet för uvealt melanom nämns inte behandling med immunterapi. I andra EU-länder och i USA görs dock behandlingsförsök med ipilimumab, nivolumab och pembrolizumab (18). Den pågående fas 1b studien SCANDIUM-2 inkluderar för närvarande patienter vid svenska centra för kombinerad behandling med leverperfusionsbehandling och ipilimumab/nivolumab.

Vetenskaplig dokumentation		
	CT002 (NCT 03070392) Fas 3, randomiserad studie där Tebentafusp jämförs med standardbehandling i första linjens behandling av metastaserat uvealt melanom.(Abstract) (6,18,20)	NCT02570308 Fas 2, multicenter studie av säkerheten och effektiviteten av tebentafusp, vid behandling av patienter med metastaserat uvealt melanom. (5)
Typ av studie	Fas 2/3 Multicenter Randomiserad Öppen Tvåarmad	Fas 1/2 Multicenter Icke-randomiserad Öppen Singelarmad
Status	Pågående	Pågående
Antal patienter	<ul style="list-style-type: none"> • Antal patienter: 378 • Ålder: 23-92 år • Andel män: 50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Antal patienter: 127 • Ålder: 25-88 år • Andel män: 50%
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Kvinnor och män över 18 år • Avancerat uvealt melanom • Ingen föregående systemisk behandling • Ingen föregående leverspecifik behandling förutom kirurgi • HLA-A*0201 positiv • Mätbar LDH nivå. 	<ul style="list-style-type: none"> • Metastaserat uvealt melanom • En eller flera linjers tidigare behandling mot metastatisk sjukdom • HLA-A*0201 positiv • Mätbar sjukdom • ECOG 0-1 vid screening
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Nedsatt njur- och/eller leverfunktion. • Påverkad blodbild • Kliniskt relevant kardiovaskulär sjukdom. • Obehandlade hjärnmetastaser • Interstitiell lungsjukdom eller pneumonit • Pågående immunosuppressiv behandling och/eller kortikosteroidbehandling. 	<ul style="list-style-type: none"> • Avvikande laboratorievärden • Kliniskt relevant kardiovaskulär sjukdom • HIV, hepatit eller antibiotikakrävande infektion • Allergiska reaktioner grad 2 och 3 vid tidigare cancerbehandling.
Interventions-behandling	Tebentafusp Cykel 1: 20 µg ges dag 1; 30µg ges dag 8; 68 µg ges dag 15. Därefter administreras 68 µg veckovis tills sjukdomsprogress eller intolerabla biverkningar.	Tebentafusp Cykel 1: 20 µg dag 1; 30µg ges dag 8; 68µg ges dag 15. Därefter administreras 68 µg veckovis tills sjukdomsprogress eller intolerabla biverkningar
Jämförelsearm /-ar	Standardbehandling enligt Investigators choice (IC) <ul style="list-style-type: none"> • Dakarbazin: 1000 mg per m² kroppsytta var 3:e vecka till sjukdomsprogress eller intolerabla biverkningar. Eller <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab: 3mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka. Totalt 4 behandlingar 	-

	<p>Eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab: 2mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka till sjukdomsprogress eller intolerabla biverkningar. 	
<p>Resultat Primär utfallsvariabel</p>	<p>Primär utfallsvariabel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primär utfallsvariabel var totalöverlevnad (overall survival (OS) (Jämförelse av alla patienter randomiserade till tebentafusp med alla patienter randomiserade till IC) • Resultat: Tebentafusp gav en signifikant bättre OS jämfört med IC (HR 0.51; 95% CI 66,3-0,71; p>0.0001 i ITT-populationen. • Medianöverlevnaden var 21,7 månader i tebentafuspgruppen versus 16.0 månader i IC-gruppen. • Den estimerade procentuella ettårs överlevnaden låg på 73,2% (95% CI 66.3- 78.9) i tebentafuspgruppen versus 57,5 % (95% CI 47.0-66.6) för IC gruppen. 	<p>Primär utfallsvariabel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumörrespons (ORR) enligt RECIST 1.1 bedömt av oberoende kommitté • ORR var 5% (95% CI: 1.8%, 10.0 %). • Responsdurationen låg i median på 8,7 månader. • 45% av patienterna hade stabil sjukdom.
<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Progression free survival: PFS median (95% CI) för tebentafusp var 3,3 månader och för IC 2,9 månader. p-värde 0,0139. • Tumörrespons enligt RECIST-kriterier (ORR): ORR omfattade nästan enbart partiella responser och sågs hos 9% av patienterna i tebentafusparmen samt hos 5% i kontrollarmen. • Sjukdomskontroll (Disease control rate), definierat som komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom i >12 veckor, sågs hos 46% av patienterna i tebentafuspgruppen och hos 27% av patienterna i kontrollarmen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Overall Survival (OS):- - Vid uppföljning efter 19,6 månader (median) var median OS 16,8 månader (95% CI: 12,9, 21.3). - Ettårs överlevnaden (OS) var 62%. Efter 18 månader levde 45%. - Patienter som utvecklade hudutslag inom sju dagar från behandlingsstart (64%) hade bättre medianöverlevnad med 22.5 månader mot 10.3 månader för övriga patienter. • PFS: Median PFS var 2.8 månader.
<p>Säkerhet</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Säkerhet och biverkningar: vanligaste biverkningar var hudrelaterade. De minskade i frekvens och allvarlighet efter 3-4 doser tebentafusp. Mindre än 4 % avbröt behandlingen till följd av biverkningar. Inga biverkningsrelaterade dödsfall uppstod i Tebegruppen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Säkerhet: - Vanligast med hudbiverkningar. Biverkningar grad 3 eller högre uppträdde i form av makulopapulära utslag (13%), hypotension (8%), leverenzympåverkan (5%) och hypofosfatemi (5%). - Biverkningar minskade i frekvens och allvarlighetsgrad efter de första doserna. - 86% procent av patienterna upplevde cytokine release syndrom (CRS): 3% av grad 3. 1 procent av grad 4. Inga grad 5 reaktioner sågs.
<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Det finns indikationer på att radiologisk bedömning av respons och progressionsfrihet för tebentafusp inte fullt ut visar behandlingsnytta, då överlevnaden var relativt lång även hos patienter med progredierande tumörer. Eventuellt indikerar det ett fenomen som brukar kallas pseudoprogrediering, d.v.s. att tumören/metastaser växer i omfattning p.g.a. infiltration av immunceller och inflammation.</p>	



Pipeline	
Andra läkemedel med indikationen	<p>Det saknas läkemedel med formellt godkänd indikation specifikt för uvealt melanom.</p> <p>Ett flertal studier pågår eller är avslutade med redan godkända immunterapier såsom ipilimumab, nivolumab m.fl. Utöver det pågår studier där immunterapi kombineras med cytostatika, leverperfusionsbehandling, och diverse signaltransduktionshämmare. Studierna är ofta i ett mycket tidigt skede.</p> <p>Utöver det kan nämnas tidiga studier för bland annat</p> <ul style="list-style-type: none">- defactinib (FAK-hämmare), (NCT04720417, fas 2)- darovasertib (PKC-hämmare), (NCT02601378, fas 1)- ulixertinib (ERK1/ERK2-hämmare) (NCT03417739, fas 2)
Andra indikationer för läkemedlet	<p>Tebentafusp studeras även vid malignt melanom i huden. Studier för denna indikation pågår både som singelterapi (fas 1) och i kombination med durvalumab och/eller tremelimumab (fas 1/2) (21).</p>
Författare	
<p>Författarna har lämnat jävsdeklaration.</p> <p>Lisa Thorslund, ST-läkare Klinisk Farmakologi Region Östergötland</p> <p>Henrik Lövborg, Docent, Apotekare Klinisk Farmakologi Region Östergötland</p>	
Referenser	
<ol style="list-style-type: none">1. TCR Bispecific Boosts Survival in Uveal Melanoma. Cancer Discov. 10 april 2021;2. Bilaga 5. Ögonmelanom – uvealt och konjunktivalt - RCC Kunskapsbanken [Internet]. [citerad 18 juni 2021]. Tillgänglig vid: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/melanom/vardprogram/bilaga-5.-ogonmelanom-uvealt-och-konjunktivalt/3. Tebentafusp [Internet]. SPS - Specialist Pharmacy Service. [citerad 03 juni 2021]. Tillgänglig vid: https://www.sps.nhs.uk/medicines/tebentafusp/4. Middleton MR, McAlpine C, Woodcock VK, Corrie P, Infante JR, Steven NM, m.fl. Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 Bispecific Fusion Protein Targeting gp100, Potently Activated Antitumor Immune Responses in Patients with Metastatic Melanoma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 november 2020;26(22):5869–78.5. Sacco JJ, Carvajal R, Butler MO, Shoushtari AN, Hassel JC, Ikeguchi A, m.fl. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). Ann Oncol. 01 december 2020;31:S1442–3.6. Immunocore Ltd. A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared With Investigator Choice in HLA-A*0201 Positive Patients With Previously Untreated Advanced Uveal Melanoma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 feb [citerad 15 juni 2021]. Report No.: NCT03070392. Tillgänglig vid: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03070392	



7. Carvajal RD, Sato T, Butler MO, Sacco JJ, Shoushtari AN, Hassel JC, m.fl. Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following treatment with tebentafusp in patients (pts) with previously treated (2L+) metastatic uveal melanoma (mUM). *J Clin Oncol*. 20 maj 2021;39(15_suppl):9531–9531.
8. Bergman L, Seregard S, Nilsson B, Lundell G, Ringborg U, Ragnarsson-Olding B. Uveal Melanoma Survival in Sweden from 1960 to 1998. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 01 augusti 2003;44(8):3282.
9. Cancerregistret, Socialstyrelsen, augusti 2021 [Internet]. Socialstyrelsen. [citerad 02 september 2021]. Tillgänglig vid: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/alla-register/cancerregistret/>
10. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, m.fl. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. december 2005;123(12):1639–43.
11. Damato BE, Dukes J, Goodall H, Carvajal RD. Tebentafusp: T Cell Redirection for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma. *Cancers*. 11 juli 2019;11(7).
12. The Allele Frequency Net Database [Search HLA Allele Frequencies] [Internet]. [citerad 02 september 2021]. Tillgänglig vid: http://www.allelefrequencys.net/hla6006a.asp?hla_locus_type=Classical&hla_locus=&hla_allele_1=&hla_allele2=&hla_selection=A*02%3A01&hla_pop_selection=&hla_population=&hla_country=&hla_dataset=&hla_region=Europe&hla_ethnic=&hla_study=&hla_order=order_1&hla_sample_size_pattern=equal&hla_sample_size=&hla_sample_year_pattern=equal&hla_sample_year=&hla_level_pattern=equal&hla_level=&standard=a&hla_show=
13. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, m.fl. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, II: characteristics of patients enrolled and not enrolled. *COMS Report No. 17. Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juli 2001;119(7):951–65.
14. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of Treatments for Metastatic Uveal Melanoma. *Am J Ophthalmol*. juli 2009;148(1):119–27.
15. Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Walsh SM, Finn SM, m.fl. Survival of Patients with Metastases from Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. mars 1991;98(3):383–90.
16. Eskelin S, Pyrhönen S, Hahka-Kemppinen M, Tuomaala S, Kivelä T. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. *Cancer*. 2003;97(2):465–75.
17. Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. december 2019;29(6):561–8.
18. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*. januari 2017;101(1):38–44.
19. Piperno-Neumann S, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain J-F, Butler MO, Schlaak M, m.fl. Abstract CT002: Phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator’s choice in first line metastatic uveal melanoma. *Cancer Res*. 01 juli 2021;81(13 Supplement):CT002–CT002.



20. AACR 2021: Investigational Tebentafusp Improves Survival in Metastatic Uveal Melanoma [Internet]. PracticeUpdate. [citerad 16 september 2021]. Tillgänglig vid: <https://www.practiceupdate.com/content/aacr-2021-investigational-tebentafusp-improves-survival-in-metastatic-uveal-melanoma/116945>
21. Clinical Trials Register [Internet]. [citerad 24 juni 2021]. Tillgänglig vid: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003153-18/DE>

Om rapporten

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 regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.