



Relatlimab/nivolumab (Opduolag) vid avancerat (icke-resekteerbart eller metastaserande) malignt melanom

Tidig bedömningsrapport 2022-06-14

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Relatlimab/nivolumab (Opduolag)
Nyhetsbeskrivning	Relatlimab är den första antikroppen riktad mot LAG-3, en så kallad immuncheckpoint, och ges i kombination med PD-1 hämmaren nivolumab vid malignt melanom.
Klassificering	ATC-kod: L01XC Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Bristol Myers Squibb
Indikation, förväntad	Första linjens behandling för patienter med avancerat icke-resekteerbart eller metastaserande malignt melanom.
Verkningsmekanism	<p>Lymfocytaktiveringsgen-3 (LAG-3) uttrycks på effektor- och regulatoriska T-cellers yta och nedreglerar deras svar, aktivering och tillväxt.</p> <p>Relatlimab (RELA) är en LAG-3 blockerande antikropp (human immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonal antikropp) som uppges återställa funktionen hos utmattade regulatoriska T-celler och på så sätt leda till ett kraftigare immunsvaret [1].</p> <p>Nivolumab (NIVO) binder till proteinet PD-1 och blockerar dess interaktion med PD-L1 och PD-(L)2 [2]. Sammantaget leder dessa antikroppars interaktion med sina målproteiner till att T-cellernas aktivering ökar med efterföljande ökad immunmedierad attack på tumörcellerna.</p>
Dosering, förväntad	Fast doskombination som består av RELA 160mg och NIVO 480mg var 4:e vecka tills sjukdomsprogress.
Administreringsätt	I.v. infusion vid öppenvårdsmottagning av sjukhuspersonal.
Regulatorisk information	<p>Tidpunkt för ansökan EMA: 2021-10</p> <p>Tidpunkt för förväntat godkännande: 2022-09</p> <p>Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Godkänt FDA mars 2022.</p>
Berörd vårdverksamhet	Substanserna används inom de onkologiska specialiteterna.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Ingen prisuppgift finns idag för RELA. En uppskattning av tänkbart pris är gjord utifrån kostnaden (listpris) för ipilimumab (IPI)+NIVO. Kostnaden för IPI+NIVO vid malignt melanom till en patient som väger 75 kg är ca 900 000 kr – 1 320 000 kr för ett års behandling (beroende på doseringsregim).



	Det är viktigt att notera att kombinationen, så vitt nu känt, endast kommer säljas som en fast kombination. Det innebär att framtida biosimilarer av nivolumab inte kommer kunna ges tillsammans med relatlimab, vilket på sikt är kostnadsdrivande jämfört med t.ex. IPI+NIVO.
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Det är ännu oklart om man vid framtida regulatoriska beslut kommer rekommendera analys av LAG-3 och/eller av PD-L1 inför behandling med RELA+NIVO. Analys av PD-L1-status görs idag i relativt stor utsträckning inför behandlingsinitiering med NIVO.
Annan påverkan	Nivolumab är känt sedan tidigare inom vården men tillägget av LAG-3-antikroppen kan eventuellt komma att ge en något annan biverkningsbild och ett utbildningsbehov kan då uppstå. Noggrann monitorering och uppföljning av patienterna som ges behandlingen av patientansvarig sjuksköterska/läkare kommer behövas.
Sjukdomen	
Förekomst	Antal patienter aktuella för behandlingen: Ca 4 100 fall av invasivt malignt melanom (MM) diagnosticeras per år i Sverige [3]. Majoriteten av dessa är dock möjliga att behandla med enbart kirurgi eller med kirurgi och adjuvant tillägg av BRAF+MEK-hämmare eller immunterapi. Under 2020 rapporterades till Register för Cancerläkemedel ca 500 patienter ha fått behandling med nivolumab eller pembrolizumab för malignt melanom i palliativ situation. Detta utgör troligen en övre gräns för antalet som kan bli aktuella för behandling med RELA+NIVO. Antalet blir sannolikt lägre då vissa kommer få NIVO+IPI och andra kan falla bort beroende på kontraindikationer och eventuella inskränkningar i indikationen för RELA/NIVO.
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket allvarlig sjukdom som är fortskridande och leder till för tidig död. Vid behandling med andra checkpointhämmare har MM 5-års överlevnad på ca 50 procent. Historiskt sett är detta en obotbar sjukdom men med de nya immunterapierna ser man att 50 procent blir långtidsöverlevare och eventuellt finns möjlighet till bot för ett fåtal. Ca 50 procent progredierar dock inom första året och även i gruppen som initialt svarar på behandlingen leder sjukdomen oftast till döden [4].
Nuvarande behandling	Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/> Behandlingsriktlinjer: Behandlingsbeslut tas efter konsensus på multidisciplinär konferens. Immunterapi med PD-1 hämmare brukar ges som första eller andra linjens behandling. Behandlingen fungerar väl även efter progress på behandling med CTLA-4 (cytotoxiskt lymfocytantigen)- antikropp . PD-1 hämmarna är dessutom verksamma för patienter med BRAF-muterat såväl som icke-BRAF-muterat melanom. BRAF-muterade melanom kan även behandlas med perorala kinashämmare . BRAF-hämmare ges som singelbehandling eller i kombination med MEK-hämmare.



KIT-hämmare har låg evidens men kan ges vid c-KIT-muterat melanom om patienten inte är kandidat för behandling med CTLA-4- eller PD-1-hämmare.

Cytostatikabehandling används numera som en andra eller tredje linjens behandling.

Radioterapi används framförallt för lokalkontroll.

T-VEC (talimogene laherparepvec) [5] är ett registrerat läkemedel vid malignt melanom men med en mycket begränsad användning.

Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Nationellt vårdprogram Malignt melanom [6]

Vetenskaplig dokumentation		
	RELATIVITY-020, NCT01968109 [7]	RELATIVITY-047, NCT03470922 [8]
Typ av studie	Fas I/II singelarmad doseskaleringsstudie	Fas II/III kontrollerad, randomiserad, dubbelblindad multicenter
Status	Pågående	Pågående
Antal patienter	N total = 1499 (flertalet olika solida tumörtyper) Rapporterade data från MM patienter som tidigare behandlats med anti-PD-L1 terapi N =68 Man (M)=46 Kvinnor (K)=22 Median ålder 60 Rapporterade data för säkerhet av RELA+NIVO 80/240 N = 270	N=714 (M)= 416 (K)= 298 Median ålder: 63 NIVO N= 359 M= 206 K=153 Median ålder: 62 RELA+NIVO N= 355 M= 210 K=145 Median ålder: 63
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Ålder: ≥ 18 • Avancerad solid tumör 	<ul style="list-style-type: none"> • Ålder ≥ 12 • Icke resektabelt stadium III eller IV eller metastaserande MM • ECOG PS 0-1 • Ingen tidigare systemisk behandling för metastaserande MM • Evaluerbara nivåer av LAG-3 och PD-L1
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Primär CNS tumör • Okontrollerad hjärnmetastasering 	<ul style="list-style-type: none"> • Obehandlad CNS metastasering (inkl. leptomeningial) • Neo- eller adjuvant behandling med anti-PD-1 eller anti-CTLA-4 <6 månader före inklusion.
Interventions-behandling	RELA+NIVO 80mg/240mg var 2:e vecka → doseskalation 160mg/480mg var 4:e vecka	RELA+NIVO 160mg/480mg var 4:e vecka
Jämförelsearm /-ar	-	NIVO 480mg var 4:e vecka
Resultat Primär utfallsvariabel	Primära effektmått var säkerhet och tumörrespons (ORR) Overall response rate (ORR): Alla (61) 11,5% [CI 95% 4,7-22] LAG-3 uttryck ≥ 1% (33):	Median follow-up 13,2 månader Progression free survival (PFS): RELA+NIVO 10,1 månader [95 % CI, 6,4-15,7] PFS 12 månader 47,7 % [95 % CI, 41,8-53,2] NIVO 4,6 månader [95 % CI, 3,4-5,6] PFS 12 månader 36,0% [95% CI, 30,5—41,6] HR 0,75 [95 % CI, 0,6-0,9]; p=0,0055

	18% [CI 95% 7-35,35]	Riskkvot PFS (RELA/NIVO vs NIVO) för subgrupper baserat på LAG-3- och PD-L1-uttryck: <i>HR LAG-3 ≥1% 0,75 [95 % CI, 0,59-0,95]</i> <i>HR LAG-3 <1% 0,78 [95 % CI, 0,54-1,15]</i> <i>HR PD-L1 ≥ 1% 0,95 [95 % CI, 0,68-1,33]</i> <i>HR PD-L1 <1 % 0,66 [95 % CI, 0,51-0,84]</i> <i>HR PD-L1 ≥5% 0,86 [95 % CI, 0,54-1,38]</i> <i>HR PD-L1 <5% 0,73 [95 % CI, 0,58-0,90]</i>
Sekundär utfallsvariabel (urval)	DCR disease control rate DOR duration of response Data för ovanstående har inte presenterats.	OS ORR Överlevnadsdata och responsiffror har ännu inte presenterats.
Säkerhet	Treatment-related adverse event) TRAEs grad 3-4 RELA+NIVO 27st (10 %) Allvarliga TRAEs Kolit Pneumonit Myokardit	Adverse event (AE) 3-4 RELA+NIVO 143st (40,3 %) NIVO 120st (33,4%) TRAEs grad 3-4 RELA+NIVO 67st (18,9 %) NIVO 35st (9,7 %) TRAE som ledde till att behandling avslutades förekom hos 14,6 % av patienterna på RELA/NIVO vs 6,7 % för NIVO. Klåda, fatigue, utslag och ledvärk var de vanligaste TRAE och var mer vanligt förekommande i kombinationsarmen. Generellt var immunrelaterade biverkningar vanligare i kombinationsarmen.



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Studieresultaten är ännu inte publicerade i någon vetenskaplig tidskrift. Det saknas ännu presenterade överlevnadsdata från fas III-studien. Överlevnadsdata är av stor vikt för att värdera nyttan av att lägga till relatlimab till dagens etablerade terapier med nivolumab (med eller utan ipilimumab) och pembrolizumab. Värt att notera är att ingen av studierna har jämfört sitt utfall med dagens kombinationsbehandling NIVO+IPI.</p> <p>Stratifiering för LAG-3 och PD-L1 uttryck samt BRAF mutationsstatus har gjorts i studien. Det saknas dock konklusiva data som stödjer att LAG-3 och PD-L1 uttryck kan användas som urvalskriterium för patienter som kan bli aktuella för kombinationsbehandlingen. Dock verkar patienter med LAG-3 $\geq 1\%$ och gruppen som är PD-L1 negativ ($<1\%$) ha något större nytta av kombinationsbehandlingen (RELA+NIVO).</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Det pågår studier i fas III som första linjens behandling på bl.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IL-2-agonisten bempegaldesleukin med och utan NIVO (NCT03635983). • BRAF+MEK+PD1 (enkorafenib + binimetinib+ pembrolizumab) hos patienter med BRAF V600E/K muterat melanom (NCT04657991). • HBI-8000, en hämmare av histondeacetylas som studeras ihop med NIVO (NCT04674683). <p>Det pågår även studier på:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapeutiskt vaccin uppbyggt av allogena T-celler (FAS III) [9] • Autologa T-celler, ännu ingen FAS III [10] • CAR-T (FAS I)
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Ett 30-tal Fas II-studier och en Fas III-studie med relatlimab pågår [11].</p> <p>FAS II: Bland ett flertal diagnoser som studeras märks uvealt melanom, mjukdelssarkom hos vuxna, huvud-halscancer av skivepitelyp, AML, koloncancer, levercancer, icke-småcellig lungcancer, ventrikelcancer, esofaguscancer, lymfom, urinblåsecancer, bröstcancer.</p> <p>Fas III: Adjuvant med och utan nivolumab efter komplett resektion av stadium III-IV melanom.</p>



Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Jenny Isaksson

ST-läkare

Klinisk farmakologi – enhet för rationell läkemedelsanvändning

Region Östergötland

Henrik Lövborg

Docent, Apotekare

Klinisk farmakologi – enhet för rationell läkemedelsanvändning

Region Östergötland

Medlem av Regionala expertgruppen cancerläkemedel

RCC Sydöst

Referenser

1. U.S. Food and Drug Administration Accepts for Priority Review Bristol Myers Squibb's Application for LAG-3-Blocking Antibody Relatlimab and Nivolumab Fixed-Dose Combination as Treatment for Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma [Internet]. [citerad 11 november 2021]. Tillgänglig vid: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2021/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Accepts-for-Priority-Review-Bristol-Myers-Squibbs-Application-for-LAG-3-Blocking-Antibody-Relatlimab-and-Nivolumab-Fixed-Dose-Combination-as-Treatment-for-Patients-with-Unresectable-or-Metastatic-Melanoma/default.aspx>
2. OPDIVO - FASS Vårdpersonal [Internet]. [citerad 23 november 2021]. Tillgänglig vid: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=20141009000029#pharmacodynamic>
3. Ayoubi S, Johansson E, Toorell N, Bergman O, Fredholm L, Hont G, m.fl. CANCER I SIFFROR 2018. 2018;72.
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, m.fl. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 17 oktober 2019;381(16):1535–46.
5. Sood S, Jayachandiran R, Pandey S. Current Advancements and Novel Strategies in the Treatment of Metastatic Melanoma. Integr Cancer Ther. 01 januari 2021;20:1534735421990078.
6. Nationellt vårdprogram malignt melanom - RCC Kunskapsbanken [Internet]. [citerad 12 november 2021]. Tillgänglig vid: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/melanom/vardprogram/>
7. Ascierto PA, Bono P, Bhatia S, Melero I, Nyakas MS, Svane I-M, m.fl. LBA18 - Efficacy of BMS-986016, a monoclonal antibody that targets lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), in combination with nivolumab in pts with melanoma who progressed during prior anti-PD-1/PD-L1 therapy (mel prior IO) in all-comer and biomarker-enriched populations. Ann Oncol. 01 september 2017;28:v611–2.



8. Lipson EJ, Tawbi HA, Schadendorf D, Ascierto PA, Matamala L, Gutiérrez EC, m.fl. Relatlimab (RELA) + nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: primary phase 3 results from RELATIVITY-047 (CA224-047). :20.
9. Sondak VK, Sosman JA. Results of clinical trials with an allogeneic melanoma tumor cell lysate vaccine: Melacine®. Semin Cancer Biol. 01 december 2003;13(6):409–15.
10. White Paper on Adoptive Cell Therapy for Cancer with Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Report of the CTEP Subcommittee on Adoptive Cell Therapy | Clinical Cancer Research [Internet]. [citerad 23 november 2021]. Tillgänglig vid: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/7/1664.long>
11. Search of: Relatlimab | Phase 2, 3 - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citerad 26 november 2021]. Tillgänglig vid: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Relatlimab&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=1&phase=2&Search=Apply

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.