



Lifileucel vid inoperabelt eller metastaserande melanom

Tidig bedömningsrapport 2024-11-08

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Lifileucel (godkänt i USA under namnet Amtagvi)
Nyhetsbeskrivning	Den första autologa tumörinfiltrerande lymfocyt (TIL)-terapi för behandling av inoperabelt eller metastaserande malignt melanom.
Klassificering	ATC-kod: L01XL1 Biologiskt läkemedel <input type="checkbox"/> ATMP <input checked="" type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	Iovance Biotherapeutics, Genesis Biopharma
Indikation, förväntad	Behandling av patienter med inoperabelt eller metastaserande melanom som tidigare fått minst en systemisk terapi inklusive en PD 1-hämmare, och om BRAF V600 mutationspositiv: en BRAF-hämmare med eller utan en MEK-hämmare.
Verkningsmekanism	Lifileucel innehåller tumörinfiltrerande T-lymfocyter (CD4+ och CD8+-cellinjer) och även monocyter, B-celler och NK-celler som utvinns från patientens egen tumörvävnad. Dessa celler expanderas <i>in vitro</i> innan tillförelse. Syftet med denna behandling är att patientens eget immunsystem ska kunna angripa tumörvävnaden efter att den immunhämmande mikromiljön har satts ur spel.
Dosering, förväntad	Behandling ges vid ett tillfälle efter kemoterapi med cyklofosamid och fludarabin. Antalet livsdugliga celler som tillförelse är mellan $7,5 \times 10^9$ och 72×10^9 [1]. Efterbehandling med IL-2 (600 000 IU/kg) var 8–12 timme i upp till sex doser.
Administreringsätt	Administreras som intravenös infusion på sjukhus. Specialister inom hjärt- och lungmedicin eller intensivvårdsmedicin måste finnas tillgängliga. Lifileucel levereras i en till fyra infusionspåsar med fryst suspension av tumörhärledda T-celler i 5 procent DMSO, 0,5 procent albumin (humant) och 300 IU/ml IL-2 (aldesleukin). Förvaras i mindre än eller lika med minus 150°C. Lifileucel tinas omedelbart före infusion.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2024-06 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2025-04 PRIME <input type="checkbox"/> Särmläkemedelsstatus EU <input type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA.
Berörd vårdverksamhet	Onkologer inom högspecialiserad slutenvård vid certifierade centra.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	En engångsbehandling kostar 515 000 USD enligt prisuppgifter från företaget för den amerikanska marknaden [2], vilket med en växelkurs på 10,37 SEK/USD blir lite drygt 5,3 miljoner SEK.
Behov av specifik diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>



Resurspåverkan	
Annan påverkan	Revision av behandlingsriktlinjer kan bli aktuell. TIL-behandling kräver certifiering av behandlande enhet för varje enskilt läkemedel. Viss erfarenhet och struktur finns dock utvecklad utifrån de tidigare godkända läkemedlen.
ATMP	
Särskilda krav för behandling	Intensivvårdsberedskap är en förutsättning för behandlingen. Patienter anmodas befinna sig inom högst två timmars avstånd flera veckor efter behandlingen för monitorering av effekt och säkerhet. Det kommer bland annat att krävas olika avtal för certifiering, hantering av patientens celler utifrån ett GDPR-perspektiv samt infrastruktur för hantering av celler.
Teknik och hantering	Läkemedelstillverkningen utgår från färsk tumörvävnad och sker vid centraliserade GMP-faciliteter för att sedan skickas till certifierade behandlingscenter. Det är oklart om läkemedelstillverkningen kan ske på plats eller behöver skickas till extern part.
Sjukdomen	
Förekomst	<ul style="list-style-type: none"> • År 2022 diagnostiserades 2 448 kvinnor respektive 2 809 män med malignt melanom i huden [3]. • Runt 20 procent av alla nydiagnosticerade invasiva hudmelanom är inoperabla, motsvarande 800 patienter årligen. Av dessa erhåller ungefär 85 procent systemisk behandling, dvs. cirka 680 patienter. Primär behandlingssvikt ses vanligen hos 40–60 procent av dessa patienter och sekundär behandlingssvikt hos 30–40 procent [4]. • Antalet patienter är osäkert men åtminstone ca 50 patienter i Sverige per år skulle kunna bli aktuella för behandlingen med lifileucel [5].
Sjukdomens svårighetsgrad	Medianöverlevnaden för patienter med avancerad melanomsjukdom är nu drygt 2,5 år [6]. Många patienter med avancerad melanomsjukdom blir fortfarande inte långtidsöverlevare då treårsöverlevnaden är 40–50 procent [7].
Nuvarande behandling	Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/> Behandlingsriktlinjer: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlingsalternativ: Vid spridd, inoperabel melanomsjukdom används ett flertal olika läkemedel inklusive immunbehandling med PD 1-hämmarna nivolumab och pembrolizumab, CTLA-4-hämmaren ipilimumab och onkolytiskt virus talimogen-laherparepvek, TVEC [8]. • Andra linjens behandling: Standardiserad andra linjens behandling saknas vid sjukdomsprogression efter första linjens immunbehandling [9]. Ofta används olika kombinationer av immunbehandling igen med eller utan tillägg av relatlimab [9]. (Introduktionen av relatlimab har inte påbörjat än och det föreligger för närvarande en avvakta-rekommendation från NT-rådet [5]). I enskilda fall kan behandling med imatinib övervägas [8].



- **Ytterligare behandlingslinjer:** Evidensbaserade påföljande behandlingslinjer saknas [10]. Inklusion i kliniska prövningar eller återinsättning med immunbehandling eller BRAF-/MEK-hämmare kan vara ett alternativ [10]. Kemoterapi med dakarbazin eller temozolomid är möjliga alternativ i ett palliativt skede eller som bryggbehandling [10].

Vårdprogram/behandlingsriktlinjer:

Nationellt vårdprogram melanom, 2023-11-14, Version: 7.4.

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/melanom/vardprogram/>

Vetenskaplig dokumentation

	C-144-01 NCT02360579 [4, 11]														
Typ av studie	Fas II, öppen multikohort, multicenterstudie														
Status	Pågående (beräknat avslut 2025-01-15)														
Antal patienter	153 (46 % kvinnor)														
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Ålder ≥ 18 år • Inoperabelt eller metastaserande melanom (stadium IIIc eller IV) enligt AJCC 7 • Sjukdomsprogression trots minst en behandling med PD 1-hämmare; samt behandling med en BRAF-hämmare eller kombination av BRAF- och MEK-hämmare vid förekomst av BRAF-mutation (V600) • Åtminstone en operabel lesion mätande minst 1,5 cm i diameter postoperation för tillverkning av lifileucel • Åtminstone en kvarvarande lesion för behandling enligt RECIST v1.1 • ECOG 0 eller 1, samt förväntad återstående livslängd minst 3 månader • Adekvata hematologiska blodprover (absolut antal neutrofiler $\geq 1,0 \times 10^9/L$, hemoglobin (Hb) ≥ 90 g/L, trombocyter $\geq 100 \times 10^9/L$) • Adekvat lever- och njurfunktion (ASAT och ALAT ≤ 3 av övre gränsen för referensintervallet vid frånvaro av levermetastas och ≤ 5 vid levermetastas, samt eCrCL ≥ 40 mL/min) • Totalt bilirubin $\leq 34,2$ mikromol/L (vid Gilberts syndrom $\leq 51,3$ mikromol/L) • Washout-period ≥ 28 dagar efter tidigare cancerbehandling 														
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Ögonmelanom • Symptomatiska eller obehandlade hjärnmetastaser • Tidigare allotransplantation eller cellterapi • Överkänslighet mot innehållet eller hjälpämnen i LN-144 (lifileucel) eller de andra studieläkemedlen • Kronisk behandling med systemiska steroider • Pågående infektion, koagulationsrubbningar, hjärt-lungsjukdomar, immunbristsjukdomar, hjärtsvikt (LVEF $<45\%$) eller annan primär cancersjukdom • Behandling med levande eller levande försvagade vacciner inom 28 dagar • Graviditet och amning 														
Interventions-behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Lymfocytut tömning genom cyklofosamid 60 mg/kg x1 i två dagar följt av fludarabin 25 mg/m² x1 i 5 dagar • Engångsdos 1×10^9–150×10^9 tumörinfiltrerande lymfocyter (mediandos $21,1 \times 10^9$ livsdugliga celler) • IL-2 (600 000 IU/kg) var 8–12 timme i upp till sex doser 														
Jämförelsearm	Saknas														
Resultat Primär utfallsvariabel	<p>Objektiv responskvot (ORR)</p> <table> <tr> <td>Kohort 2 + 4, uppföljningstid 27,6 mån (n=153)</td> <td>Kohort 2, uppföljningstid 36,6 mån (n=66)</td> <td>Kohort 4, uppföljningstid 23,5 mån (n=87)</td> </tr> <tr> <td>ORR: 31,4 % (95 % KI: 24,1–39,4)</td> <td>ORR: 34,8 % (95% KI: 23,5–47,6)</td> <td>ORR: 28,7 % (95% KI: 19,5–39,4)</td> </tr> <tr> <td>Komplett respons (CR): 5,2 % (8/153)</td> <td>Komplett respons: 7,6 % (5/66)</td> <td>Komplett respons: 3,4 % (3/87)</td> </tr> <tr> <td>Partiell respons (PR): 26,1 % (40/153)</td> <td>Partiell respons: 27,3 % (18/66)</td> <td>Partiell respons: 25,3 % (22/87)</td> </tr> </table>			Kohort 2 + 4, uppföljningstid 27,6 mån (n=153)	Kohort 2, uppföljningstid 36,6 mån (n=66)	Kohort 4, uppföljningstid 23,5 mån (n=87)	ORR: 31,4 % (95 % KI: 24,1–39,4)	ORR: 34,8 % (95% KI: 23,5–47,6)	ORR: 28,7 % (95% KI: 19,5–39,4)	Komplett respons (CR): 5,2 % (8/153)	Komplett respons: 7,6 % (5/66)	Komplett respons: 3,4 % (3/87)	Partiell respons (PR): 26,1 % (40/153)	Partiell respons: 27,3 % (18/66)	Partiell respons: 25,3 % (22/87)
Kohort 2 + 4, uppföljningstid 27,6 mån (n=153)	Kohort 2, uppföljningstid 36,6 mån (n=66)	Kohort 4, uppföljningstid 23,5 mån (n=87)													
ORR: 31,4 % (95 % KI: 24,1–39,4)	ORR: 34,8 % (95% KI: 23,5–47,6)	ORR: 28,7 % (95% KI: 19,5–39,4)													
Komplett respons (CR): 5,2 % (8/153)	Komplett respons: 7,6 % (5/66)	Komplett respons: 3,4 % (3/87)													
Partiell respons (PR): 26,1 % (40/153)	Partiell respons: 27,3 % (18/66)	Partiell respons: 25,3 % (22/87)													

	I kohort 4 inkluderades patienter med högre sjukdomsburda än kohort 2, i form av högre andel patienter med >3 tumörlesioner, förhöjd nivå av laktatdehydrogenas och fler patienter med lever- och/eller hjärnmetastaser.
Sekundära utfallsvariabler (urval)	<p>Medianöverlevnad (mOS) medianuppföljningstid 27,6 månader (n=153) mOS: 13,9 månader (95 % KI: 10,6–17,8)</p> <p>Progressionsfri överlevnad (PFS) medianuppföljningstid 27,6 månader (n=153) PFS: 4,1 månader (95 % KI: 2,8–4,4)</p>
ATMP	<p>Mediantid till respons (TTR) medianuppföljningstid 27,6 månader (n=153) TTR: 1,5 månader (intervall 1,3–29,6 månader)</p> <p>Den objektiva responsen höll i sig i ≥ 18 månader hos 42 % av studiepopulationen</p>
Säkerhet	<p>Dödsfall hos säkerhetspopulationen (n=156) Denna population inkluderar även tre patienter som behandlades med doser eller celler som inte uppfyllde produktspecifikationen. 4 % (6/156), varav 3 % pga. biverkningar: pga. pneumoni, arytm, akut respiratorisk insufficiens och intraabdominell blödning och 1 % (2/156) pga. sjukdomsprogression:</p> <p>Allvarliga biverkningar (grad 3-4) hos $\geq 30\%$ av säkerhetspopulationen [4] Trombocytopeni: 77 % Anemi: 50 % Febril neutropeni: 42 %</p> <p>Studieavbrott i hela studiepopulationen (n=189) Denna population inkluderar även 25 patienter som inte erhöll behandling med lifileucel Studieavbrott: 17 % (33/189) Biverkningar: 2 % Sjukdomsprogression: 5 % Ny cancerbehandling: 1 %</p>

AJCC 7: American Joint Committee on Cancer version 7; BRAF: protoonkogen B-Raf; IL-2: interleukin-2; IU: Internationell enhet; LVEF: Left ventricular ejection fraction; MEK: mitogenaktiverade proteinkinas; mOS: median Overall Survival; PD 1: programmerad celldödsprotein -1; PFS: progression free survival; RECIST V.1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) V.1.1.; Säkerhetspopulation: alla som fått minst en dos läkemedel; TTR: time to response

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>Fyra procent av studiedeltagarna avbröt studien eftersom lifileucel inte var tillgängligt för infusion[4].</p> <p>Studien C-144-01 [4] är en icke-randomiserad prövning utan kontrollarm och därför kvarstår osäkerheter kring läkemedlets effekt.</p> <p>Den publicerade studien kunde inte redovisa den sekundära utfallsvariabeln responsduration på grund av otillräcklig uppföljningstid [4].</p> <p>Jämfört med hela populationen med ORR 31,4 procent noterades ett bättre behandlingssvar hos patienter med en total tumördiameter på mindre än 98 mm (ORR 46 %) och tre eller färre tumörlesjoner (ORR 50 %) [4].</p> <p>Allvarliga biverkningar (grad 3–4) förknippade med cellterapi såsom neurotoxicitet och cytokinfrisättningsyndrom förekom hos en patient, medan kapillärt läckage som förknippas med IL-2 förekom hos sju patienter [4].</p>
---	--

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	<p>Flera läkemedel studeras som andra linjens behandling för avancerad melanomsjukdom i kliniska prövningar i Europa enligt Citeline (2024-05-31).</p> <p>Följande läkemedel studeras i fas II/III-prövningar:</p> <ul style="list-style-type: none"> nemvaleukin alfa (Mural Oncology, Inc), NCT04830124 tebentafusp med eller utan pembrolizumab (Immunocore Ltd) vid icke-okulärt malignt melanom NCT05549297. <p>Följande läkemedel studeras i fas I/II-prövningar:</p> <ul style="list-style-type: none"> quavonlimab + vibostolimab med eller utan pembrolizumab (Merck Sharp & Dohme LLC), NCT04305041
Andra indikationer för läkemedlet	<p>Lifileucel prövas också i fas II/III-studier (Citeline och AdisInsight, 2023-05-31):</p> <ul style="list-style-type: none"> Första linjens behandling avancerat melanom, NCT05727904 Uvealt melanom, NCT01814046 Solida tumörer såsom icke-småcellig lungcancer, skivepitelcancer i huvud och hals, NCT03645928

Övrigt

Den optimala doseringen av lifileucel är ofullständigt känd då resultaten för dos-respons var inkonsistenta i och med att tydliga skillnader saknades mellan gruppen av patienter som svarade på behandlingen jämfört med non-responders [12]. FDA rekommenderar en lifileuceldos på $7,5 \times 10^9$ till 72×10^9 livsdugliga celler baserat på en svag men statistiskt signifikant trend för bättre objektiv respons med ökande lifileuceldos (odds ratio 1,03 för varje ökning med 1 miljard livsdugliga celler, 95 procent KI: 1,009–1,052, $p=0,0057$). Rekommendationen är dock osäker då grupperna som fick olika doser är små och ORR inte förändras påtagligt över olika doseringsintervall. För gruppen som fick den rekommenderade FDA-dosen ($n=73$) var ORR 31,5 procent (95 % KI: 21,1–43,4) [12].

Den objektiva responskvoten i C-144-01 i subgruppen av patienter med lägre tumörbörda är jämförbar med resultaten från en annan klinisk prövning (NCT02278887) med TIL ($n=168$ varav 86 % behandlingsrefraktära mot PD 1-hämmare) där den objektiva responskvoten var 49 procent (95 % KI 38–60) för TIL och 21 procent (95 % KI 13–32) för jämförelsegruppen ipilimumab, samt en medianöverlevnad på 25,8 månader (95 % KI 18,2–ej uppnått) i TIL-gruppen och 18,9 månader (95 % KI 13,8–32,6) i ipilimumabgruppen [13].



Författare

Isabella Ekheden

Medicine doktor, specialistläkare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Region Stockholm

Författaren har lämnat jävsdeklaration. Jäv bedöms inte föreligga.

Referenser

1. FDA. *FDA Label - Amtagvi*. 2024 [cited 2024-06-13]; Available from: <https://www.fda.gov/media/176417/download?attachment>.
2. *World's first TIL therapy approved*. Nature Biotechnology, 2024. **42**(3): p. 349-349.
3. Socialstyrelsen. *Statistik om nyupptäckta cancerfall 2022*. 2023 [cited 2024-06-14]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2023-12-8901.pdf>.
4. Chesney J, Lewis KD, Kluger H, Hamid O et al., *Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study*. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2022. **10**(12): p. e005755.
5. Johan Falkenius, *Med dr, överläkare, Centrum för hudtumörer, Tema cancer, Karolinska universitetssjukhuset* 2024-06-14.
6. van Not OJ, van den Eertwegh AJM, Haanen JB, Blank CU et al., *Improving survival in advanced melanoma patients: a trend analysis from 2013 to 2021*. EClinicalMedicine, 2024. **69**: p. 102485.
7. Regionala Cancercentrum i Samverkan - Register för cancerläkemedel. *Användning av nya cancerläkemedel*. 2024-06-04 [cited 2024-06-11]; Available from: https://cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerlakemedel/kvalitetsregister/rapport_lakemedelsanvandnin_juni2024.pdf.
8. Regionala Cancercentrum i Samverkan Kunskapsbanken. *Nationellt vårdprogram melanom*. 2023-11-14 [cited 2024-06-10]; Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/melanom/vardprogram/>.
9. Pavlick AC, Ariyan CE, Buchbinder EI, Davar D et al., *Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of melanoma, version 3.0*. J Immunother Cancer, 2023. **11**(10).
10. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R et al., *Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. Ann Oncol, 2019. **30**(12): p. 1884-1901.
11. Clinicaltrials.gov. *NCT02360579 Study of Lifileucel (LN-144), Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes, in the Treatment of Patients With Metastatic Melanoma (LN-144)*. 2023-07-12 [cited 2024-06-04]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02360579?term=NCT02360579&rank=1>.
12. FDA. *AMTAGVI - Approval History, Letters, Reviews, and Related Documents*. 2024 [cited 2024-06-11]; Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/amtagvi>.
13. Rohaan MW, Borch TH, van den Berg JH, Met Ö et al., *Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma*. N Engl J Med, 2022. **387**(23): p. 2113-2125.



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
